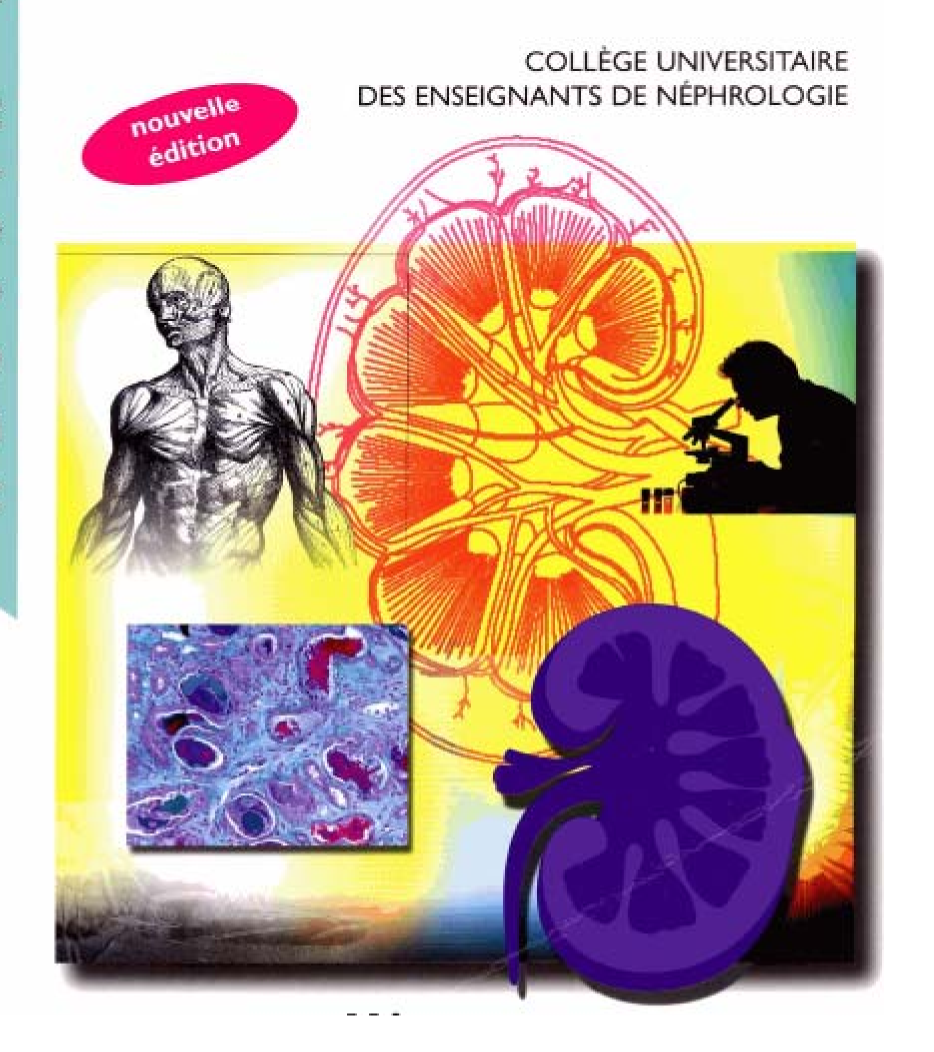
RÉUSSIR L'ECN

NÉPHROLOGIE

COLLÈGE UNIVERSITAIRE
DES ENSEIGNANTS DE NÉPHROLOGIE

nouvelle édition



NEPHROLOGIE

Collège universitaire des enseignants de Néphrologie
2006

MODULE 2. DE LA CONCEPTION À LA NAISSANCE

Question 16 : Grossesse normale. Besoins nutritionnels d'une femme enceinte
Question 17 : Principales complications de la grossesse

MODULE 5. VIEILLISSEMENT

Question 54 : Vieillissement normal. Données épidémiologiques et sociologiques. Prévention du vieillissement pathologique
Question 59 : La personne âgée malade : particularités sémiologiques, psychologiques et thérapeutiques

MODULE 7. SANTÉ ET ENVIRONNEMENT – MALADIES TRANSMISSIBLES

Question 93 : Infections urinaires de l'adulte et de l'enfant – Leucocyturie

MODULE 8. IMMUNOPATHOLOGIE – RÉACTION INFLAMMATOIRE

Question 117 : Lupus érythémateux disséminé. Syndrome des anti-phospholipides
Question 127 : Transplantation d'organes

MODULE 9. ATHÉROSCLÉROSE – HYPERTENSION – THROMBOSE

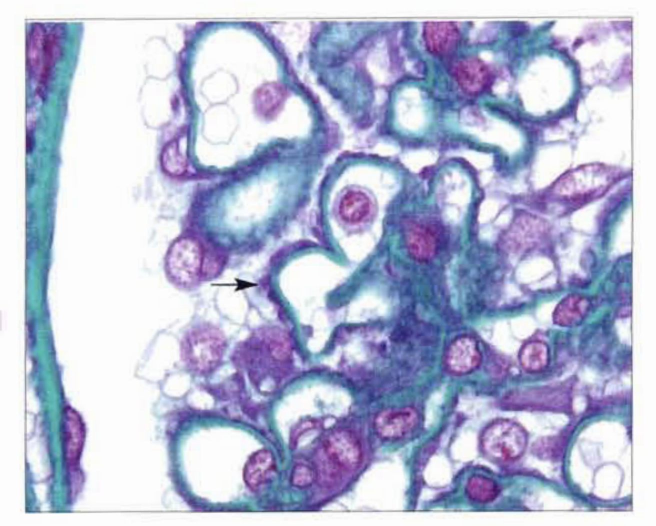
Question 130 : Hypertension artérielle de l'adulte
Question 134 : Néphropathie vasculaire

MODULE 10. CANCÉROLOGIE – ONCHOHÉMATOLOGIE

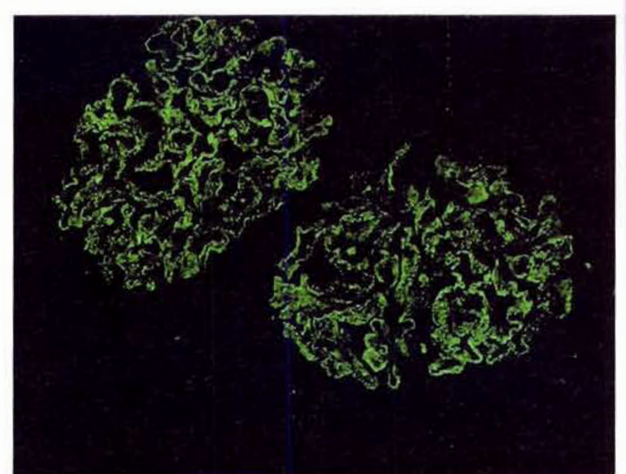
Question 166 : Myélome multiple des os

MODULE 11. SYNTHÈSE CLINIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

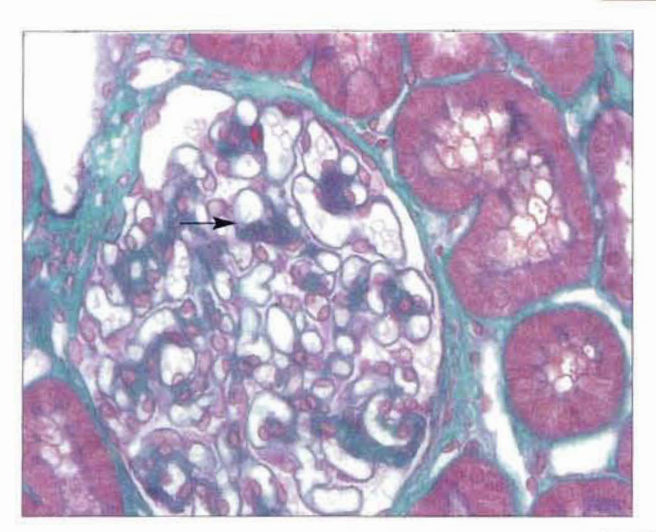
Question 176 : Prescription et surveillance des diurétiques
Question 181 : Iatrogénie. Diagnostic et prévention
Question 218 : Syndrome pré-éclamptique
Question 219 : Troubles de l'équilibre acido-basique et désordres hydro-électrolytique
Question 233 : Diabète sucré de type 1 et 2 de l'enfant et de l'adulte
Question 252 : Insuffisance rénale aiguë – Anurie
Question 253 : Insuffisance rénale chronique
Question 259 : Lithiase urinaire
Question 264 : Néphropathie glomérulaire
Question 277 : Polykystose rénale
Question 310 : Élévation de la créatininémie
Question 315 : Hématurie
Question 319 : Hypercalcémie
Question 323 : Œdèmes des membres inférieurs
Question 328 : Protéinurie et syndrome néphrotique chez l'enfant et chez l'adulte



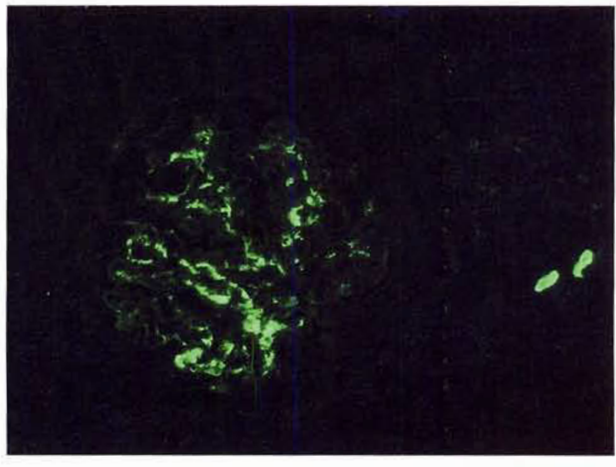
Glomérulonéphrite extra-membraneuse



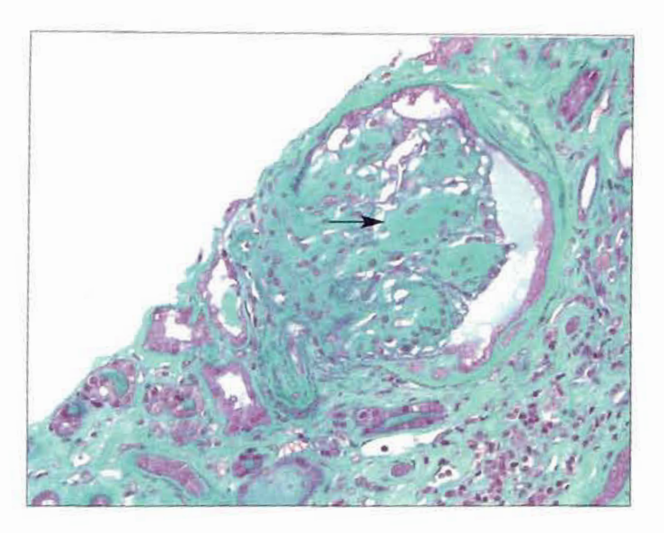
Glomérulonéphrite extra-membraneuse
(immuno-fluorescence avec un anticorps anti-IgG)



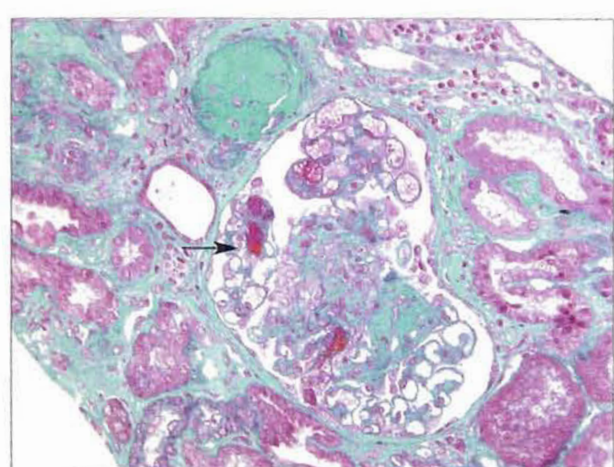
Néphropathie à IgA



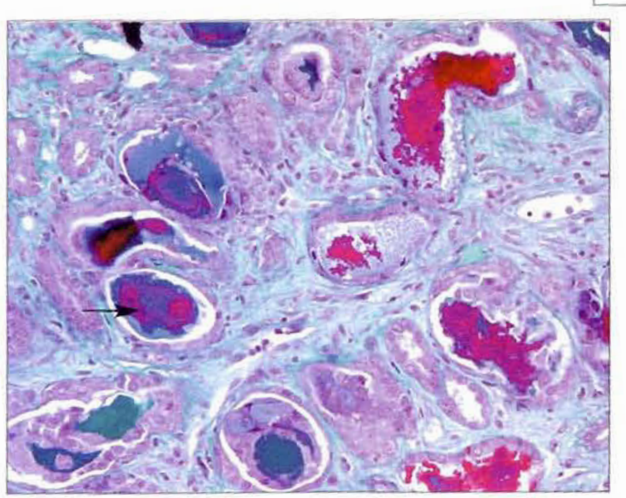
Néphropathie à IgA
(immuno-fluorescence avec un anticorps anti-IgA)



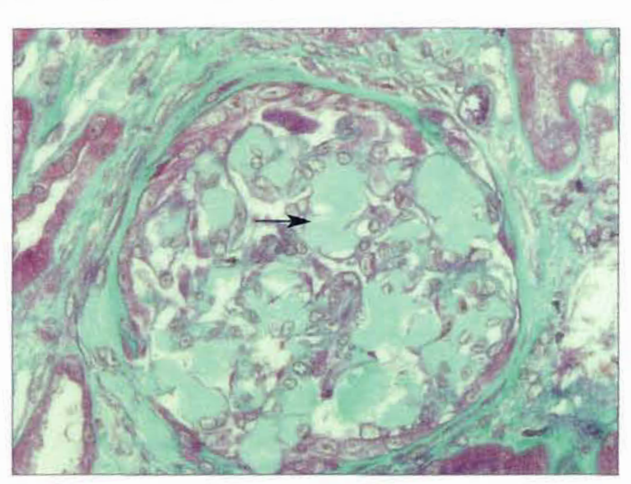
Glomérulosclérose diabétique



Glomérulonéphrite extra-capillaire (croissant)



Tubulopathie myélomateuse
(cylindres tubulaires)



Amylose AL

◆ Table des matières ◆

CHAPITRE 5. DÉSORDRES DE L'ÉQUILIBRE ACIDE-BASE 64

Question 219, Module 11. Synthèse clinique et thérapeutique

CHAPITRE 6. HYPERCALCÉMIE 81

Question 319, Module 11. Synthèse clinique et thérapeutique

CHAPITRE 7. HÉMATURIE 91

Question 315, Module 11. Synthèse clinique et thérapeutique

CHAPITRE 8. PROTÉINURIE ET SYNDROMES NÉPHROTIQUES 97

Question 328, Module 11. Synthèse clinique et thérapeutique

CHAPITRE 9. SYNDROMES ŒDÉMATEUX 114

Question 134, Module 9. Athérosclérose-Hypertension-Thrombose

CHAPITRE 10. NÉPHROPATHIES GLOMÉRULAIRES 124

Question 264, Module 11. Synthèse clinique et thérapeutique

CHAPITRE 11. NÉPHROPATHIES DIABÉTIQUES 145

Question 233, Module 11. Synthèse clinique et thérapeutique

CHAPITRE 12. LUPUS ÉRYTHÉMATEUX DISSÉMINÉ 155

Question 134, Module 9. Athérosclérose-Hypertension-Thrombose

CHAPITRE 13. ÉLÉVATION DE LA CRÉATININÉMIE 169

Question 134, Module 9. Athérosclérose-Hypertension-Thrombose

CHAPITRE 14. INSUFFISANCE RÉNALE AIGUË 178

Question 252, Module 11. Synthèse clinique et thérapeutique

CHAPITRE 24. IATROGÉNIE EN NÉPHROLOGIE. DIAGNOSTIC ET PRÉVENTION 325

Question 181, Module 11. Synthèse clinique et thérapeutique

CHAPITRE 25. TRANSPLANTATION D'ORGANES 335

Question 127, Module 8. Immunopathologie-Réaction inflammatoire

CHAPITRE 26. SYNTHÈSE : LA CLASSIFICATION DES NÉPHROPATHIES 355

Le **néphron** est l'unité fonctionnelle du rein ; chaque rein en contient environ **400 à 800 000**. Chaque néphron comprend un glomérule et un tubule qui est composé de différents segments spécialisés ; l'urine se forme progressivement, par une succession d'échanges entre le liquide tubulaire et les capillaires auxquels ces segments sont étroitement associés. Le contrôle de ces échanges est assuré par des hormones et des médiateurs, d'origine systémique ou locale. Par ses fonctions exocrines et endocrines, le rein joue un rôle essentiel dans l'homéostasie du milieu intérieur.

I. LA FILTRATION GLOMÉRULAIRE

A. Glomérule et filtration glomérulaire

La première étape de l'élaboration de l'urine est la formation de l'ultrafiltrat glomérulaire (ou urine primitive), par la diffusion de l'eau et des constituants du plasma à travers le filtre glomérulaire. L'organisation spatiale de la touffe glomérulaire est soutenue par le mésangium. La barrière de filtration glomérulaire est constituée de 3 couches :

- la **cellule endothéliale** (côté « sang ») ;
- la **membrane basale** glomérulaire constituée de collagène de type 4, de protéoglycane, de laminine, de podocalixine, et de petites quantités de collagène de type 3 et de type 5, de fibronectine et d'entactine ;
- des **prolongements cytoplasmiques** (pédicelles) des podocytes qui reposent sur la membrane basale glomérulaire.

Les glycoprotéines de la membrane basale chargées négativement confèrent une sélectivité de charge qui modifie la diffusion des substances chargées suivant l'équilibre de Donnan. Des glycoprotéines (néphrine, podocine) présentes dans les espaces de filtration déterminés par les pédicelles limitent le passage des plus grosses protéines.

B. Constitution de l'urine primitive

Le débit sanguin rénal représente **20 à 25 % % du débit cardiaque** et correspond en quasi-totalité à celui des glomérules. L'ultrafiltrat glomérulaire (urine primitive) est formé par diffusion des constituants du plasma à travers la barrière de filtration glomérulaire ; le pourcentage du flux plasmatique rénal (FPR) qui est filtré (fraction de filtration = DFG/FPR) est de l'ordre de **20 %**, soit environ 180 litres/j d'ultrafiltrat. La filtration des substances dissoutes dépend de leur taille et de leur charge, et des gradients de pression en présence. Le passage des protéines dans l'urine est négligeable au-delà d'un poids de **68 000 Dalton** (= PM de l'**albumine**).

Les protéines filtrées sont pour l'essentiel réabsorbées en aval dans le tubule rénal ; leur concentration dans l'urine définitive est inférieure à 200 mg/L. La protéinurie physiologique apparaît constituée à parts égales de protéines d'origine

plasmatique (fragments d'immunoglobulines et albumine) et de la protéine de Tamm-Horsfall, mucoprotéine produite par les cellules de l'anse de Henle.

C. La filtration glomérulaire (FG)

Le débit de filtration glomérulaire (DFG) est estimé par la formule :

DFG = Kf x Puf.

Kf, coefficient de filtration, produit du coefficient de perméabilité de la barrière de filtration et de la surface de filtration ; Puf, pression d'ultrafiltration (Puf) : $P_{UF} = \Delta P - \Delta\pi = (P_{CG} - P_u) - (\pi_{CG} - \pi_u)$ *(somme algébrique des gradients de pression hydrostatiques (P) et oncotiques (Π) entre le capillaire glomérulaire (CG) et le compartiment tubulaire (U)).*

La concentration de protéines dans le fluide tubulaire est habituellement minime et la pression oncotique résultante virtuellement nulle ; la pression hydrostatique intratubulaire est sensiblement constante. En situation normale, la P_{UF} *dépend essentiellement de la pression hydrostatique intraglomérulaire, réglée par le jeu des résistances artériolaires pré- et post-glomérulaires (figure 1).*

L'autorégulation rénale maintient constants le débit sanguin rénal et la filtration glomérulaire lors de variations de la pression artérielle moyenne entre 70 et 140 mmHg. La balance glomérulo-tubulaire décrit l'ajustement de la réabsorption tubulaire proximale à la filtration du glomérule du même néphron. Le rétrocontrôle tubulo-glomérulaire (RTG) représente les modifications du DFG induites par des variations du débit de fluide tubulaire du même néphron.

- Au total les **facteurs régulant la filtration glomérulaire** sont :
  - l'**équilibre des pressions hydrostatiques et oncotiques** dans le capillaire glomérulaire ;
  - la **pression hydrostatique intratubulaire** (augmentée en cas d'obstacle sur la voie excrétrice) ;
  - le dé**bit sanguin** traversant le glomérule ;
  - la **perméabilité et la surface glomérulaires** (qui peuvent varier sous l'influence de l'angiotensine II, par exemple) ;
  - le **tonus des artérioles afférentes et efférentes**.
- Grâce aux mécanismes d'autorégulation, le débit sanguin rénal et la filtration glomérulaire demeurent pratiquement constants pour une gamme très étendue de pressions artérielles systoliques (de 80 à 200 mmHg).
- En revanche, lorsque la pression artérielle systolique est inférieure à 80 mmHg, une diminution du flux sanguin rénal et de la filtration glomérulaire survient.
- Chaque jour, **180 litres d'ultratfiltrat** glomérulaire sont élaborés.

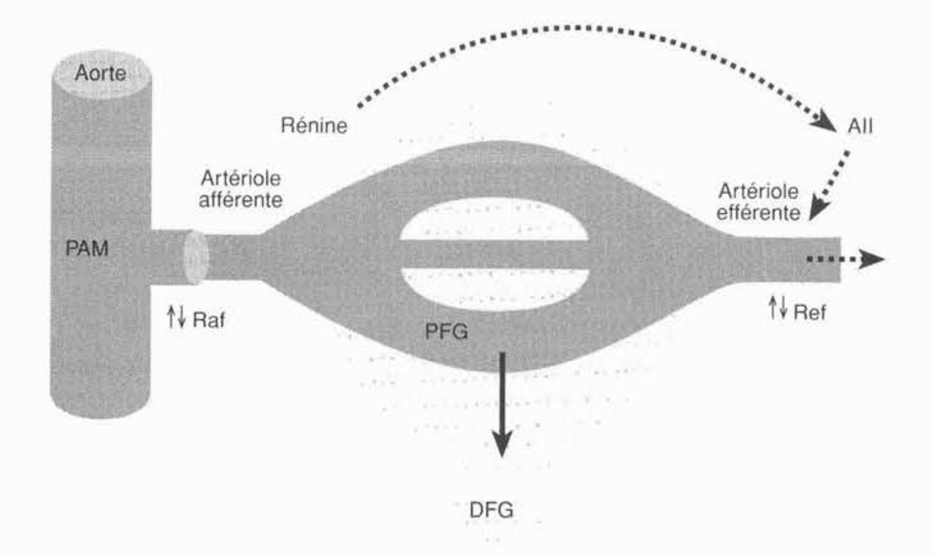


Figure 1. Hémodynamique glomérulaire

PFG : pression de filtration glomérulaire
DFG : débit de filtration glomérulaire
Raf : résistance artériole afférente
Ref : résistance artériole efférente

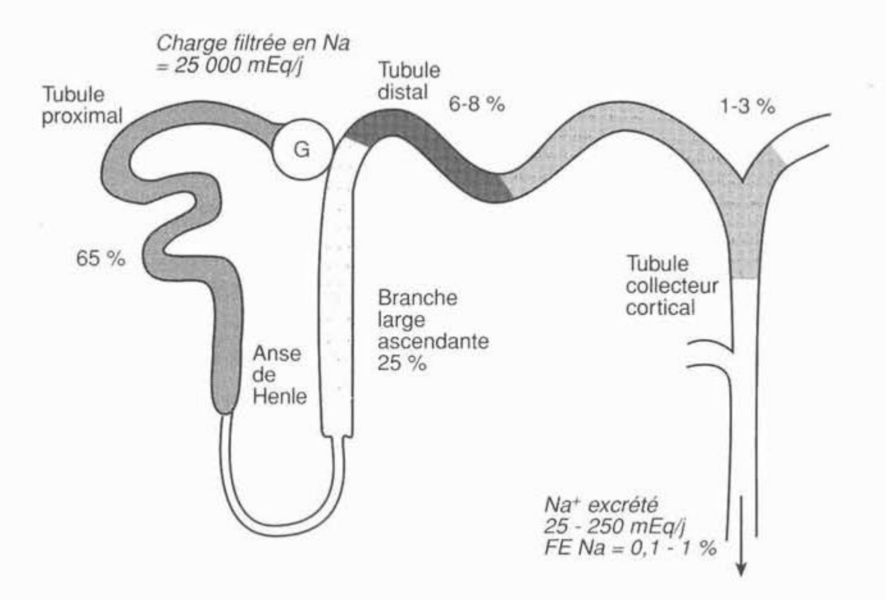


Figure 2. Sites de la réabsorption du sodium

II. LA TRAVERSÉE TUBULAIRE

A. Organisation du tubule rénal

La formation de l'urine résulte de la succession de phénomènes d'échanges au contact d'épithéliums spécialisés. Les échanges réalisés par les voies trans- et paracellulaires sont assurés par des systèmes de transport spécifiques, fonctionnant grâce aux gradients chimiques ou électriques générés par l'activité de la **Na-K ATPase**, ou directement par l'hydrolyse de l'ATP. Tout au long du néphron la majeure partie de la consommation d'oxygène du rein est dédiée à la réabsorption du sodium qui sert de « force motrice » à la réabsorption ou à la sécrétion d'autres électrolytes ou substances (acides aminés, glucose...).

B. Les conditions de l'équilibre

- Ajustement des entrées et sorties journalières :
  Eau : 1,5 à 2 litres
  Na : 100 - 200 mmol (6 à 12 g/j)
  K : 70 mmol
  Urée : 1 g prot/6 mmol d'urée
  Acides : 1 mmol/kg
  Osmoles : 600 mosm
  Créatinine : 5 - 15 mmol (7 – 15 mg/kg/j)
  pH_U : 5 - 7
- Quantités transportées : quelques exemples

	Q filtrée par jour	Q réabsorbée par jour
Eau	150 L	149 L
Na	140 mEq x 150L = 21 000 mEq (soit 1 kg)	20 900 mEq (= 99,5 %) (apports de 100 mmol/j)
Glucose	150 g	150 g
Bicarbonates	3 600 mEq	3 600 mEq

C. Les étapes de la formation de l'urine

A. LE TUBE PROXIMAL

- Environ **2/3 de l'eau filtrée** par le glomérule est réabsorbée pendant la traversée du tube proximal.
- Le **glucose** est activement et entièrement réabsorbé à ce niveau, sous réserve que la glycémie ne dépasse pas 10 mmol par litre.
- Les **bicarbonates** sont également entièrement réabsorbés tant que leur concentration plasmatique est inférieure à 27 mmol par litre. Cette étape conditionne l'équilibre du bilan des acides réalisé plus en aval, dans le tube distal.

- Il en est de même pour les **acides aminés** et d'autres acides organiques.
- La réabsorption du **phosphate** est régulée dans ce segment par l'**hormone parathyroïdienne**.
- Le **sodium** est réabsorbé en majeure partie au niveau du tube contourné proximal.
- L'**urine est iso-osmotique** au plasma à l'**entrée de l'anse de Henle**.

Le phénomène moteur de la réabsorption est le transport actif de sodium réalisé par la Na-K ATPase présente au pôle basolatéral des cellules ; le gradient de sodium créé entre le milieu urinaire apical et le milieu intracellulaire est très favorable à une entrée de sodium dans la cellule. Le transport des substances dissoutes est couplé à celui du sodium ; il est réalisé par des protéines de transport spécifiques, qui fonctionnent dans le sens d'une réabsorption (co-transport) ou d'une sécrétion (contre-transport). La réabsorption de ces substances dissoutes crée un gradient osmotique – très faible – entre les milieux intra- et extracellulaires ; cependant, la perméabilité de cette partie du tubule est très élevée (épithélium « lâche », forte expression des canaux à eau) et ce faible gradient osmotique suffit à générer une réabsorption d'eau très importante, quasi iso-osmotique. Les quantités transportées dépendent du nombre d'unités disponibles ; le transport est donc limité et saturable. L'augmentation de la quantité d'un substrat au-delà d'un seuil (Tm ou capacité maximale de transport, normalement de l'ordre de 10 mmol/L pour le glucose, 27 mmol/L pour les bicarbonates) ou l'altération de la fonction de ce segment vont entraîner l'apparition dans l'urine d'une quantité anormale de ce substrat : la glucosurie, la bicarbonaturie, l'amino-acidurie traduisent l'atteinte tubulaire proximale, qui peut toucher l'ensemble des systèmes de transport (syndrome de Fanconi, complet ou incomplet).

B. ANSE DE HENLE (FIGURE 3)

- C'est à ce niveau que s'amorce le phénomène de **concentration et de dilution** de l'urine, grâce à l'établissement d'un gradient cortico-papillaire.
- En effet, dans la branche ascendante de l'anse de Henle, imperméable à l'eau, se produit une **réabsorption active** de chlorure de sodium qui s'accumule dans l'interstitium et augmente ainsi l'osmolalité au voisinage de la papille.

La partie large ascendante de ce segment est imperméable à l'eau ; cette propriété est fondamentale puisque la réabsorption dans ce segment de NaCl va non seulement compléter la réabsorption du NaCl filtré et non réabsorbé en amont dans le tube proximal, mais aussi permettre l'accumulation de NaCl dans le secteur interstitiel et abaisser l'osmolalité du liquide tubulaire, ce qui amorce la dilution de l'urine. Grâce au réseau capillaire étroitement associé, les osmoles réabsorbées sont peu à peu accumulées vers la partie la plus profonde du rein, établissant ainsi un gradient cortico-papillaire. Le transport de NaCl est assuré dans l'anse large ascendante par un **co-transport Na-K-2Cl** (= NKCC2) dont l'activité est couplée à celle d'autres canaux ioniques. L'activité de ce système génère un faible gradient électrique qui permet la réabsorption de calcium. Le cotransport Na-K-2Cl est inhibé par les diurétiques de l'anse, bumétanide ou furosémide ; des mutations de ce système de réabsorption sont observées dans le **syndrome de Bartter**.

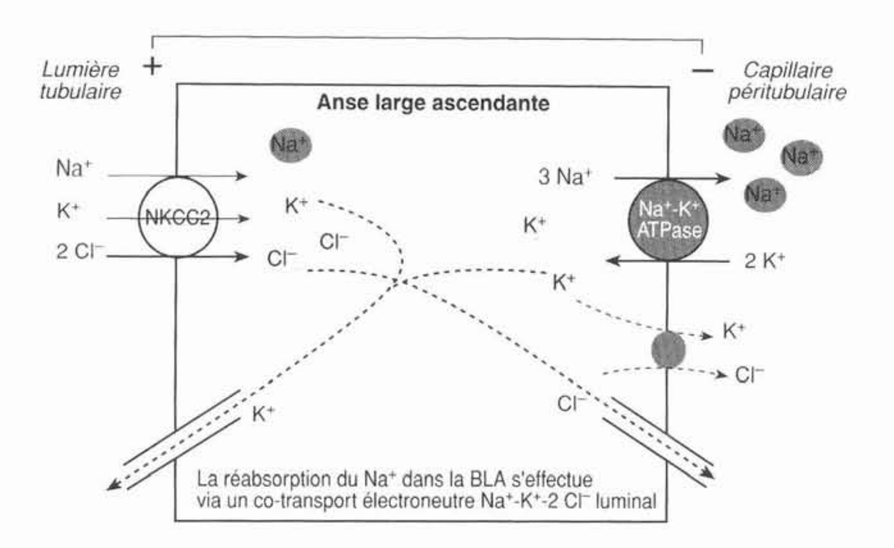


Figure 3. Réabsorption du sodium dans l'anse large ascendante de Henle

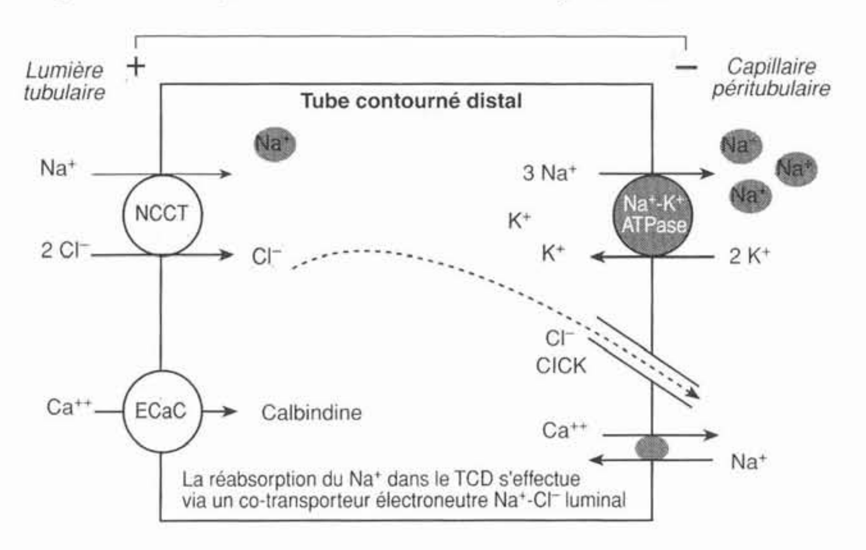


Figure 4. Réabsorption du sodium dans le tube contourné distal

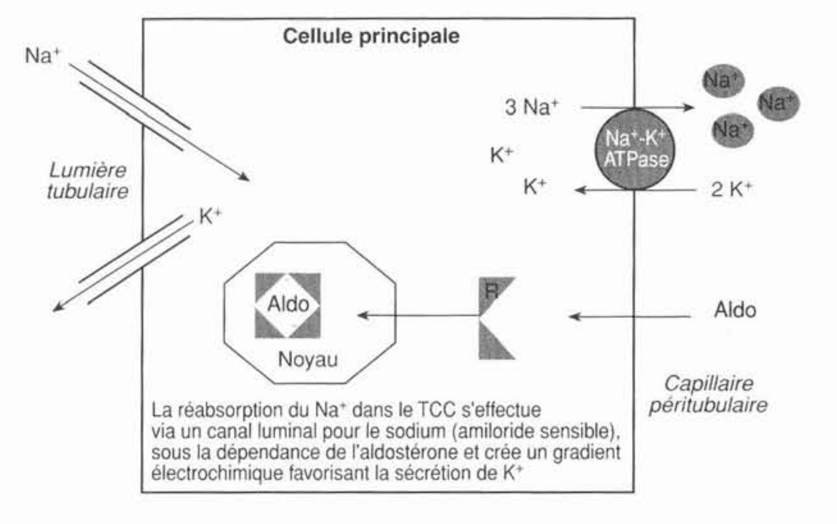


Figure 5. Réabsorption du sodium dans le tube collecteur cortical

C. TUBE CONTOURNÉ DISTAL ET CANAL COLLECTEUR (FIGURES 4 ET 5)

La concentration de l'urine, la sécrétion de potassium, l'acidification de l'urine, et la réabsorption de sodium sont ajustées dans ce segment sous la dépendance de diverses influences hormonales.

- La réabsorption de sodium (avec sécrétion concomitante de potassium ou d'ions H^+ plus ou moins importante) s'effectue sans réabsorption d'eau et de manière régulée par l'aldostérone.

  Le tube distal est imperméable à l'eau. La réabsorption de sodium y est assurée par un cotransport NaCl, inhibé par les diurétiques thiazidiques (figure 4) ; *la mutation inactivatrice de ce transporteur est responsable du syndrome de Gitelman.*

  Plus en aval, la réabsorption de sodium est assurée dans le tube collecteur par un canal sodium apical stimulé par l'aldostérone et inhibé par l'amiloride (figure 5). Une sécrétion de potassium est couplée à la réabsorption de sodium par ce canal sodique. À la différence des diurétiques agissant plus en amont dans le tubule, les diurétiques agissant par l'inhibition de ce canal n'augmentent pas la sécrétion de potassium et sont dits « épargneurs de potassium ». *La mutation activatrice des sous-unités du canal sodique a été identifiée comme étant responsable du syndrome de Liddle qui réalise un tableau d'hyperaldostéronisme primitif avec hypertension artérielle, hypokaliémie et une aldostéronémie basse, très sensible à l'amiloride mais résistant aux inhibiteurs compétitifs de l'aldostérone.*
- L'ajustement de l'osmolalité finale de l'urine est sous la dépendance de l'hormone antidiurétique (ADH) :
  - en cas de déshydratation :
    - l'hormone antidiurétique est sécrétée et entraîne une augmentation de la perméabilité à l'eau du tube collecteur,
    - l'eau est alors réabsorbée de façon passive dans l'interstitium et ceci d'autant plus que le gradient cortico-papillaire est élevé,
    - les urines définitives sont concentrées ;
  - en cas d'hyperhydratation :
    - la sécrétion d'hormone antidiurétique est supprimée,
    - le tube collecteur reste imperméable à l'eau,
    - et les urines définitives sont donc diluées.
- Cet ajustement final de l'excrétion du sodium d'une part, et de l'eau d'autre part se fait de façon indépendante.

La réabsorption de NaCl abaisse l'osmolalité urinaire, jusqu'à un minimum de 50 à 100 mOsm/kg d'eau. En aval, en l'absence d'ADH, le canal collecteur est imperméable à l'eau ; l'urine éliminée a alors une osmolalité très basse. L'ADH provoque l'insertion d'aquaporines-2 dans les cellules de ce segment ; du fait du gradient osmotique cortico-papillaire, il se crée alors un flux osmotique d'eau du tubule vers l'interstitium, et donc la concentration de l'urine. À la différence des diurétiques de l'anse, les thiazidiques ne modifient pas le gradient osmotique et le pouvoir de concentration de l'urine ; la déplétion sodée qu'ils provoquent, conjuguée à la rétention d'eau provoquée par l'ADH explique un risque plus important d'hyponatrémie iatrogène. La mutation des récepteurs de l'ADH, ou plus rarement celle des aquaporines, détermine l'apparition d'un diabète insipide néphrogénique.

- C'est dans la partie distale du tubule que s'effectue l'ajustement de l'excrétion des ions H^+ et donc la régulation de l'équilibre acido-basique.
- Outre la conservation du stock des bicarbonates dans le tube proximal, le rein régénère des bicarbonates :
  - par excrétion d'acides (sécrétion d'ions H^+ dans le tube distal, acidification des phosphates) ;
  - et par formation d'ammoniac.
- Le pH urinaire normal est acide, entre 5 et 6, mais peut varier de 4,5 à 8.

Le NH_3 produit par les cellules du tube proximal diffuse facilement dans les différents compartiments capillaires et tubulaires ; après fixation d'un H^+, le NH_4^+ formé reste « trappé » dans la lumière du tube distal, et contribue à l'élimination de la charge acide.

III. FONCTIONS ENDOCRINES DU REIN

De nombreuses substances à activité biologique sont synthétisées dans le rein et exercent un effet systémique endocrine ou le contrôle paracrine de fonctions de transport, d'activités métaboliques, ou de la croissance des cellules rénales.

A. Vitamine D

La forme active de la vitamine D **(1,25(OH)$_2$-vitamine D3)** est produite dans les cellules tubulaires proximales, à partir de son précurseur hépatique, la 25(OH)-vitamine D_3, sous l'effet de la **25(OH)D_3-1α hydroxylase**. L'activité de cette enzyme est augmentée par la **PTH**. La forme active de la vitamine D augmente l'absorption digestive et rénale de calcium, et l'absorption intestinale de phosphate.

B. Érythropoïétine (EPO)

C'est une glycoprotéine produite par des cellules interstitielles péritubulaires fibroblastiques en réponse aux variations de la pression partielle tissulaire en O_2. L'EPO produite **en réponse à l'hypoxie cellulaire**, stimule la production des globules rouges par la moelle osseuse.

C. Système rénine-angiotensine-aldostérone (SRA)

- La **rénine**, sécrétée au niveau de l'appareil juxta-glomérulaire, en réponse aux variations de la volémie, active par protéolyse l'angiotensinogène circulant d'origine hépatique ; l'enzyme de conversion transforme l'angiotensine I libérée en angiotensine II (figure 6).
- L'**angiotensine II** exerce des effets vasoconstricteurs puissants (via son récepteur AT1) et stimule la sécrétion surrénalienne d'aldostérone favorisant la rétention de Na.
- Les stimuli de la sécrétion de rénine sont :
  - l'**hypovolémie** ou la baisse de la pression artérielle ;
  - le **système nerveux sympathique** ;

– l'augmentation de la concentration en chlorure de sodium au niveau de la macula densa (= *feedback* tubulo-glomérulaire).

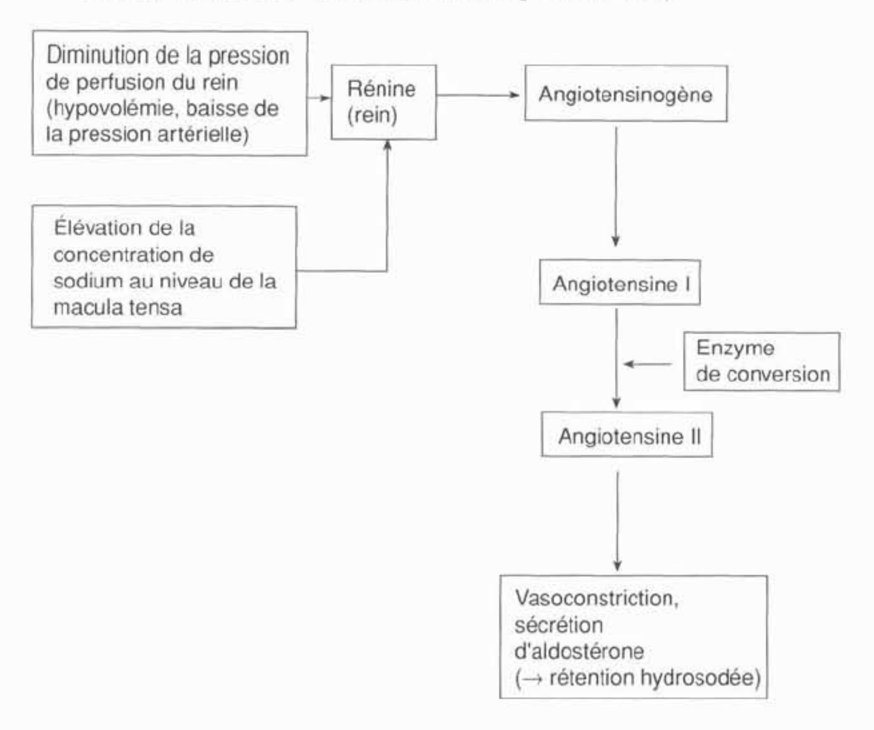


Figure 6.

IV. DIVERS

- **L'endothéline** est un peptide produit dans le rein par les cellules endothéliales, les cellules mésangiales et tubulaires ; c'est le plus puissant peptide vasoconstricteur connu.
- **Prostaglandines (PG)** : le principal effet des PG est de moduler l'action de certaines hormones sur l'hémodynamique rénale ou les transports tubulaires. Les PG sont surtout produites par les cellules du canal collecteur médullaire et les cellules interstitielles, et à un moindre degré dans le cortex par les cellules mésangiales et artériolaires glomérulaires.

  Certaines sont :
  – vasodilatatrices et hypotensives (prostacycline) ;
  – d'autres ont un effet vasoconstricteur (thromboxane).
- **Des facteurs de croissance** (*Epidermal growth factor*, HGF, IGF-1) sont produits dans le rein ; ils interviennent dans la croissance des cellules tubulaires
- **Système kinine kallicréine rénal** : les kinines sont vasodilatatrices et augmentent le débit sanguin rénal mais diminuent les résistances rénales et ne modifient pas la filtration glomérulaire. Les effets des kinines sont potentialisés par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion qui empêchent leur dégradation.

- **Catabolisme rénal des hormones peptidiques** :
  - les peptides et petites protéines filtrés sont dégradés par les cellules tubulaires. Ce catabolisme tubulaire participe à la régulation de l'activité hormonale ; il permet aussi d'éviter la perte nette d'acides aminés qui résulterait de leur fuite urinaire ;
  - la concentration plasmatique de certaines hormones polypeptidiques (insuline) peut ainsi s'élever au cours d'une insuffisance rénale, par suite d'une augmentation de leur durée de vie.

CHAPITRE 2 ➤

ANOMALIES DU BILAN DE L'EAU ET DU SODIUM

Question 219. Module 11.

OBJECTIFS

- Savoir reconnaître et traiter un trouble de l'hydratation extracellulaire.
- Savoir reconnaître et traiter un trouble de l'hydratation intracellulaire.
- Savoir diagnostiquer et traiter une hyponatrémie.
- Savoir diagnostiquer et traiter une hypernatrémie.

INTRODUCTION

Schématiquement, **l'eau représente 60 % du poids du corps** : 40 % dans le secteur intracellulaire (SIC) et 20 % dans le secteur extracellulaire (SEC) qui comprend lui-même le secteur interstitiel (15 %) et le secteur vasculaire (5 %). La teneur en eau est plus faible chez la femme et elle diminue avec l'âge.

L'osmolalité de ces compartiments est équivalente (environ **285 mosmol/kg d'eau**) (figure 1).

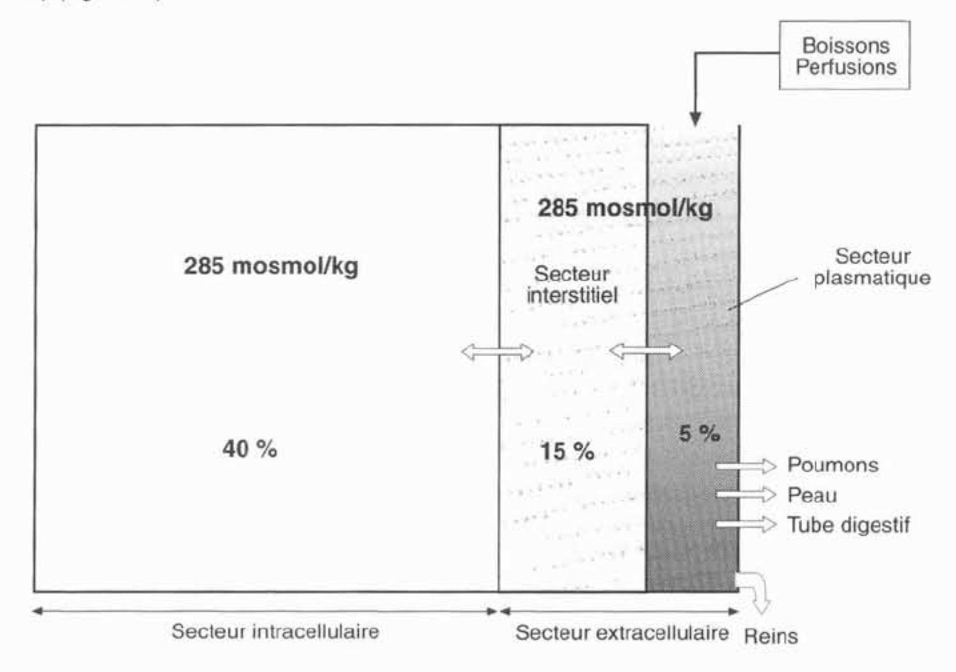


Figure 1.

Les **mouvements d'eau à travers les membranes cellulaires** sont régis par **des différences d'osmolalité** tandis que les mouvements d'eau à travers **la paroi des capillaires** sont influencés **par des différences de pression hydrostatique et oncotique.**

Les troubles de l'hydratation extra et/ou intracellulaire sont la conséquence d'un bilan sodé et/ou hydrique déséquilibré. Une déshydratation correspond à une diminution du volume d'un compartiment tandis qu'une hyperhydratation correspond à une augmentation de ce volume. Si le volume modifié a une osmolalité égale à celle du SEC, le trouble de l'hydratation est dit iso-osmotique, s'il est inférieur à celle du SEC, il est dit hypo-osmotique, et s'il est supérieur, il est hyper-osmotique.

Les anomalies isolées du compartiment extracellulaire sont dues à des modifications hydrosodées iso-osmotiques de ce compartiment et sont de diagnostic essentiellement clinique. **Les anomalies isolées du compartiment intracellulaire sont dues à des anomalies du métabolisme de l'eau.** Elles sont de diagnostic essentiellement biologique. La plupart des anomalies observées sont en fait complexes et intéressent les 2 compartiments.

I. DÉSHYDRATATION EXTRACELLULAIRE (DEC)

A. Définition

Diminution du volume du compartiment extracellulaire aux dépens des 2 secteurs vasculaire et interstitiel. Elle est due à une perte iso-osmotique de sodium et d'eau, donc à un **bilan sodé négatif**. Si la DEC est pure, l'osmolalité extracellulaire est normale (285 mosmol/kg) et le volume du secteur intracellulaire est inchangé (la natrémie est normale).

B. Causes de déshydratation extracellulaire

La perte iso-osmotique de sodium et d'eau peut être d'origine extrarénale, rénale ou due à la constitution d'un « troisième secteur ».

- Les pertes extrarénales (natriurèse adaptée < 20 mmol/24 h) sont d'origine :
  - digestive :
    - vomissements prolongés,
    - diarrhées profuses,
    - aspirations digestives non compensées,
    - fistules digestives,
    - abus de laxatifs ;
  - cutanée :
    - sudation importante (fièvre prolongée, exercice physique intense),
    - exsudation cutanée (brûlure étendue, dermatose bulleuse diffuse),
    - anomalie qualitative de la sueur (mucoviscidose).
- Les pertes rénales (natriurèse inadaptée > 20 mmol/24 h) peuvent être dues aux anomalies suivantes :
  - maladie rénale intrinsèque :
    - néphropathie interstitielle avec perte de sel obligatoire (néphronophtise...),
    - IRC terminale à l'occasion d'un régime désodé,
    - syndrome de levée d'obstacle ;

- anomalie extrarénale :
  - polyurie osmotique :
    - diabète sucré décompensé,
    - perfusion de mannitol,
  - hypercalcémie,
  - utilisation de diurétiques,
  - insuffisance surrénale aiguë.
- Un « troisième secteur » correspond à un compartiment liquidien qui se forme souvent brutalement aux dépens du compartiment extracellulaire et qui n'est pas en équilibre avec ce dernier. Ce phénomène est observé lors des péritonites, des pancréatites aiguës, des occlusions intestinales et des rhabdomyolyses traumatiques.

C. Physiopathologie

La perte de sodium et d'eau en quantité iso-osmotique entraîne une diminution du volume du compartiment extracellulaire sans modification de l'osmolalité et donc sans modification du volume du compartiment intracellulaire (figure 1). **L'osmolalité plasmatique et la natrémie sont normales.**

D. Diagnostic

1. LE DIAGNOSTIC POSITIF REPOSE SUR L'EXAMEN CLINIQUE

■ Signes cliniques

- Hypotension artérielle orthostatique, puis de décubitus.
- Tachycardie compensatrice réflexe.
- Choc hypovolémique lorsque les pertes liquidiennes sont supérieures à 30 %.
- Aplatissement des veines superficielles.
- Baisse de la pression veineuse centrale.
- Oligurie avec concentration des urines en cas de réponse rénale adaptée à l'hypovolémie (ne s'observe que lorsque la perte sodée est d'origine extrarénale).
- Perte de poids généralement modérée.
- Signe du pli cutané. Ce signe est difficilement interprétable par défaut, chez les enfants et les patients obèses et par excès, chez les patients âgés et dénutris dont l'élasticité cutanée est diminuée.
- Sécheresse de la peau dans les aisselles.
- Soif, fréquente mais moins marquée qu'au cours des déshydratations intracellulaires.

■ Signes biologiques

Aucun marqueur biologique ne permet d'apprécier directement l'état de déplétion du secteur interstitiel. Les signes biologiques témoignent d'une contraction du secteur vasculaire (hémoconcentration) :

- Élévation de la protidémie (> 75 g/L).
- Élévation de l'hématocrite (> 50 %) (à l'exception de situations d'hémorragie).
- Signes biologiques indirects importants à connaître (ils indiquent la mise en jeu des mécanismes conservateurs du sodium) :
  - signes d'insuffisance rénale fonctionnelle secondaire à l'hypovolémie ;
  - élévation de la créatinine, de l'urée, de l'uricémie ;
  - natriurèse effondrée (UNa < 20 mmol/24 h) en cas de DEC de cause extrarénale ;
  - alcalose métabolique dite « de contraction ».

2. LE DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

Il est en général simple. Il repose sur l'analyse du contexte, l'examen clinique et la mesure de la natriurèse qui permet de préciser l'origine rénale ou extrarénale des pertes sodées.

■ Pertes sodées extrarénales

- Oligurie (diurèse < 400 ml/24 h).
- Natriurèse effondrée : UNa < 20 mmol/24 h.
- Urine concentrée :
  - U/P urée > 10 ;
  - U/P créatinine > 40 ;
  - osmolalité urinaire > 500 mosmol/kg.

■ Pertes sodées rénales

- Diurèse normale ou augmentée (diurèse > 1 000 ml/24 h).
- Natriurèse élevée (UNa > 20 mmol/24 h).
- Urine non concentrée :
  - U/P urée < 10 ;
  - U/P créatinine < 20.

E. Traitement

Il est triple, symptomatique, étiologique et préventif.

1. SYMPTOMATIQUE

- Dans les situations d'hypovolémie sévère avec collapsus hémodynamique, le recours aux transfusions (en cas d 'hémorragie) et/ou aux solutés de remplissage (colloïdes : hydroxyéthylamidon ou gélatines) permet l'augmentation rapide du volume du secteur plasmatique. L'utilisation de ces solutés de remplissage ne corrige pas le déficit sodé. Elle ne dispense donc pas d'un apport de NaCl après amélioration de l'état hémodynamique.

- La correction symptomatique de la déshydratation extracellulaire repose sur l'apport de NaCl :
  - par voie orale : augmentation de la ration de sel de table sous forme d'aliments ou de bouillons salés complétée par l'apport de gélules de NaCl ;
  - par voie parentérale intraveineuse : les apports sodés doivent être isotoniques au plasma sous forme de soluté salé à 9 g/L de NaCl. L'utilisation de bicarbonate de sodium isotonique (HCO_3Na à 14 ‰) est réservée aux situations d'acidose associée.

La quantité de NaCl à administrer peut être estimée approximativement par la perte de poids (1 kg de poids corporel égale environ 1 litre de soluté salé à 9 g/L). La vitesse d'administration est variable, généralement de 1 à 2 litres dans les six premières heures (ou 50 % du déficit), mais doit être adaptée à la fonction myocardique et surveillée sur les paramètres cliniques (pression artérielle, pouls, diurèse, auscultation pulmonaire).

Le déficit extracellulaire peut être estimé par la formule suivante :

Déficit extracellulaire (en litre) = 20 % x poids actuel x ([Hte actuel/0,45] – 1)

2. ÉTIOLOGIQUE

Il suit directement la mise en route du traitement symptomatique. Il peut s'agir de l'arrêt d'un traitement diurétique, de l'instauration un traitement minéralocorticoïde, d'une insulinothérapie, d'un traitement ralentisseur du transit, de la correction d'une hypercalcémie...

3. PRÉVENTIF

On peut rappeler les règles suivantes :

- utilisation prudente des diurétiques chez les patients âgés ;
- maintien d'un régime normosodé en cas de néphropathie interstitielle chronique et au cours de l'insuffisance surrénale chronique substituée, en l'absence d'insuffisance cardiaque.

II. HYPERHYDRATATION EXTRACELLULAIRE (HEC)

A. Définition

Augmentation du volume du compartiment extracellulaire, en particulier du secteur interstitiel, qui se traduit par des **œdèmes généralisés**. Elle est due à une rétention iso-osmotique de sodium et d'eau, et traduit **un bilan sodé positif**.

B. Causes d'hyperhydratation extracellulaire

- Les trois causes les plus fréquentes d'HEC sont liées aux conséquences rénales :
  - de l'insuffisance cardiaque ;

- de la cirrhose ascitique ;
- du syndrome néphrotique.

- Parmi les autres causes on retiendra certaines maladies primitives rénales :
  - glomérulonéphrites aiguës ;
  - insuffisances rénales aiguë et chronique (diminution de la charge filtrée en sodium) lorsque le régime alimentaire est trop riche en sel.
- Causes diverses :
  - hypoprotidémies secondaires à la dénutrition ou aux entéropathies exsudatives ;
  - vasodilatation périphérique excessive :
    - fistule artérioveineuse,
    - maladie de Paget,
    - grossesse,
    - traitements vasodilatateurs.

C. Physiopathologie

Les mouvements d'eau et de sodium de part et d'autre de la paroi capillaire sont régis par la loi de Starling. Schématiquement, les œdèmes généralisés peuvent être dus à :

- une diminution de la pression oncotique intracapillaire : dans ce cas, le volume du secteur plasmatique est peu ou pas augmenté. C'est le cas des hypoprotidémies sévères secondaires soit à une insuffisance de synthèse (insuffisance hépatocellulaire), d'apport (cachexie) ou à une fuite digestive ou rénale. Le passage d'eau et de sodium vers le secteur interstitiel entraîne une hypovolémie efficace responsable d'une réabsorption accrue de sodium par le rein ;
- une augmentation de la pression hydrostatique intracapillaire : dans ce cas, les 2 secteurs interstitiel et plasmatique sont augmentés de volume. Cette augmentation peut être expliquée par une insuffisance cardiaque ou une rétention de sel d'origine primitivement rénale ;
- une combinaison de ces différents mécanismes : en cas d'insuffisance cardiaque congestive, l'hypovolémie efficace induite par la diminution du volume d'éjection systolique entraîne une rétention rénale de sodium ayant pour but de majorer le volume d'éjection. En cas de cirrhose, les œdèmes sont la conséquence d'un obstacle veineux post-sinusoïdal d'une part, et d'une vasodilatation splanchnique responsable d'hypovolémie efficace d'autre part.

D. Diagnostic

- Le diagnostic positif est essentiellement clinique.

  L'augmentation rapide du volume du secteur vasculaire peut avoir des conséquences cliniques potentiellement graves (œdème aigu pulmonaire). L'augmentation du volume du secteur interstitiel se traduit par la formation progressive d'œdèmes.

- Les signes d'hyperhydratation extracellulaire comportent :
  - des œdèmes périphériques généralisés, déclives, blancs, mous, indolores et donnant le signe du godet. Ces œdèmes peuvent également intéresser les séreuses (épanchement péricardique, pleural, ascite) et le secteur interstitiel pulmonaire (œdème aigu pulmonaire) ;
  - des signes de réplétion du secteur vasculaire associant une élévation de la pression artérielle et un tableau d'œdème aigu du poumon ;
  - une prise de poids.
- Les signes biologiques sont pauvres car les signes d'hémodilution (anémie, hypoprotidénie) sont inconstants et aucun signe biologique ne reflète le volume du secteur interstitiel.
- Le diagnostic étiologique est en général simple. Il repose sur l'analyse du contexte et les données de l'examen clinique.

E. Traitement

Il est d'abord symptomatique : **l'induction d'un bilan sodé négatif** avec un **régime alimentaire désodé** (< 2 g/24 h) d'efficacité lente, associé à une **réduction modérée des apports hydriques**. Le repos au lit (diminution de l'hyperaldostéronisme) peut être utile en cas de syndrome œdémateux important et l'utilisation de **diurétiques** d'action rapide est souvent nécessaire.

On distingue :

- les diurétiques de l'anse (furosémide [Lasilix®], bumétamide [Burinex®]) qui agissent sur la branche ascendante de l'anse de Henle en inhibant le co-transport apical Na^+-K^+-$2Cl^-$. Leur action est rapide (1 à 4 minutes par voie IV, environ 30 minutes *per os*), dure 4 à 6 heures, plus prolongée en cas d'insuffisance rénale et est proportionnelle à la dose utilisée ;
- les diurétiques thiazidiques (hydrochlorothiazide [Esidrex®] par exemple) qui agissent sur le tube contourné distal en inhibant le co-transport Na^+-Cl^-. Ils sont moins puissants que les diurétiques de l'anse mais ont une durée d'action plus longue (voir chapitre 23) ;
- les diurétiques dits « épargneurs de potassium » que sont l'amiloride [Modamide®], qui est un inhibiteur du canal sodium apical de la cellule principale, et les antialdostérones type spironolactone [Aldactone®] peuvent être utilisés en association aux diurétiques précédents en cas d'œdèmes résistants.

III. DÉSHYDRATATION INTRACELLULAIRE (DIC)

A. Définition

La diminution du volume intracellulaire est due à un **déficit hydrique** (= bilan hydrique négatif). Ce déficit est responsable d'une hyperosmolalité plasmatique (> 300 mosmol/kg) qui entraîne un mouvement d'eau des cellules vers le secteur

extracellulaire (figure 2). La traduction biologique en est habituellement **l'hypernatrémie**.

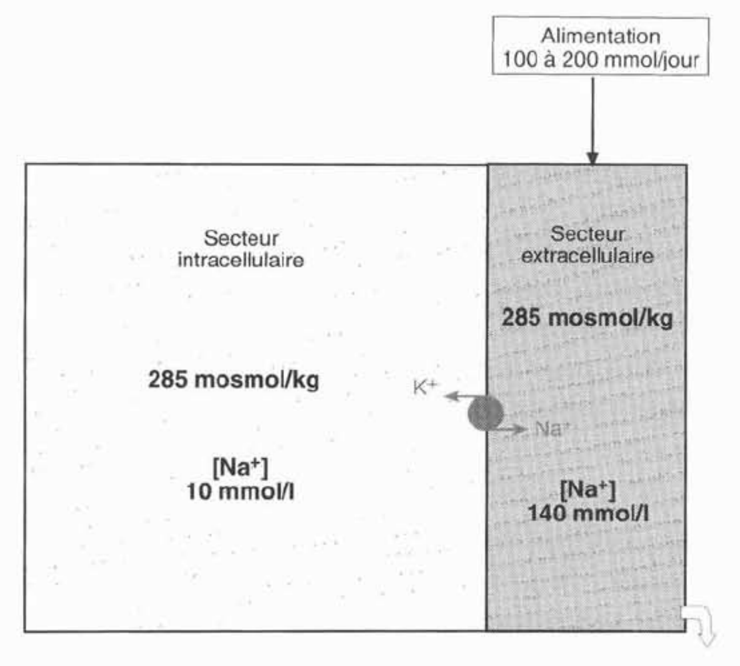


Figure 2.

Il est facile d'avoir une estimation de l'osmolalité plasmatique par la formule suivante :

Posm = [Na^+ x 2] + Glycémie = 285 mosmol/kg d'eau

B. Causes de déshydratation intracellulaire

1. DÉSHYDRATATION INTRACELLULAIRE AVEC HYPERNATRÉMIE

- Elles sont liées à :
  - une perte d'eau non compensée ;
  - un apport massif de sodium accidentel ;
  - un déficit d'apport en eau.
- Une perte d'eau non compensée :
  - « insensible » (la réponse rénale est normale : il n'y a pas de polyurie ; U/P osmol > 1) :
    - cutanée : coup de chaleur, brûlure,
    - respiratoire : polypnée, hyperventilation prolongée ;
  - rénale :
    - polyurie hypotonique (U/P osmol < 1),
    - polyuries osmotiques : diabète, mannitol etc.,

Tableau 1. Causes des diabètes insipides

Diabètes insipides centraux	Diabètes insipides néphrogéniques
Traumatique hypophysaire	Acquis
Post-chirurgical • chirurgie des adénomes hypophysaires	Médicamenteux • lithium, déméclocycline, amphotéricine B
Ischémique Néoplasique • Pinéalome • Métastases • Craniopharyngiome	Insuffisance rénale • Néphropathie interstitielle • Amylose • Syndrome de Sjögren • Néphrocalcinose
Granulome hypophysaire • sarcoïdose • histiocytose	Altération du gradient cortico-papillaire • syndrome de levée d'obstacle • traitements diurétiques
Infectieuses • encéphalite • méningite	Métabolique • hypercalcémie • hypokaliémie
Idiopathique	Héréditaire • lié à l'X dans 90 % des cas • autosomique récessif dans 10 % des cas

    - diabètes insipides :
      - origine centrale liée à l'absence complète ou partielle de sécrétion d'ADH. La polyurie induite est en général compensée par une polydipsie, l'hypernatrémie ne se déclenche que lorsque le patient n'a plus un libre accès à l'eau (tableau 1),
      - néphrogénique caractérisé par une réponse rénale à l'ADH diminuée ou abolie. L'osmolalité urinaire est basse, et non ou peu modifiée par l'administration d'ADH (tableau 1) ;
  - digestive :
    - absence de polyurie (U/P osmol > 1),
    - diarrhée osmotique infectieuse, diarrhée induite par le lactulose.
- Apport massif de sodium :

  En particulier chez l'enfant, en cas d'utilisation de soluté bicarbonaté hypertonique après réanimation d'un arrêt cardiocirculatoire ou en cas d'utilisation d'un bain de dialyse trop riche en sodium.
- Déficit d'apport d'eau :
  - anomalies hypothalamiques : hypodipsie primitive ;
  - par absence d'accès libre à l'eau : nourrissons, vieillards, patients dans le coma.

2. DÉSHYDRATATION INTRACELLULAIRE SANS HYPERNATRÉMIE

L'hyperosmolalité plasmatique est secondaire à la présence anormale d'un soluté autre que le sodium, de bas poids moléculaire et osmotiquement actif. Ce soluté est responsable **d'un trou osmotique** que l'on définit par la différence entre l'osmolalité mesurée et calculée. Ce soluté peut être le glucose, le mannitol, l'éthylène glycol, etc.

Lorsque le soluté diffuse librement dans les cellules (urée, éthanol), il est dit osmotiquement inactif et il n'entraînera aucun trouble de l'hydratation intracellulaire.

C. Physiopathologie

Physiologiquement, le bilan d'eau est équilibré, c'est-à-dire que les entrées (eau de boisson et des aliments, production d'eau par oxydation intracellulaire) sont équivalentes aux sorties (rénales précisément régulées, cutanées, respiratoires et digestives). **C'est la soif qui régule les entrées et le rein qui assure l'équilibre en régulant les sorties pour maintenir constante l'osmolalité aussi bien intra qu'extracellulaire.**

L'hormone antidiurétique (ADH) est une hormone polypeptidique sécrétée par les noyaux paraventriculaires et supraoptiques de l'hypothalamus. Elle est transportée jusqu'à la partie postérieure de l'hypophyse pour y être sécrétée. Elle agit principalement sur les cellules principales du canal collecteur en se fixant sur des récepteurs spécifiques V2 à leur pôle basal. Cette fixation entraîne l'incorporation d'aquaporines (en particulier de type 2) dans la membrane apicale, ce qui augmente la perméabilité de la cellule à l'eau. L'eau est réabsorbée passivement en fonction du gradient cortico-papillaire. **La sécrétion d'ADH est régulée principalement par les variations de l'osmolalité plasmatique** (de l'ordre de 1 %), **du volume plasmatique** (entre 10 à 15 %).

Lorsque l'ADH n'est pas sécrétée ou lorsqu'elle est inefficace, la sensation de soif évite la survenue d'un bilan d'eau négatif. Ceci est très important en clinique, car les situations de déshydratation intracellulaire ne surviennent que lorsque la soif est inopérante (coma, désordres psychiatriques, sédation en réanimation, patients âgés ou trop jeunes).

On peut donc observer un bilan d'eau négatif et une hyperosmolalité :

- en cas de perte d'eau extrarénale cutanée ou respiratoire ;
- en cas de perte d'eau rénale par absence de sécrétion d'ADH ou absence de sensibilité rénale à l'ADH ;
- en cas d'anomalie des centres de la soif ou des osmorécepteurs hypothalamiques.

D. Diagnostic

1. DIAGNOSTIC POSITIF

■ Signes cliniques

- Troubles neurologiques :
  - non spécifiques et peu évocateurs ;
  - corrélés avec le degré de l'hypernatrémie et sa rapidité d'installation :
    - somnolence,
    - asthénie,
    - troubles du comportement à type d'irritabilité,
    - fièvre d'origine centrale,
    - crise convulsive,
    - coma,
    - hémorragies cérébro-méningées.

- Soif parfois intense.
- Sécheresse des muqueuses, en particulier à la face interne des joues.
- Syndrome polyuro-polydipsique en cas de cause rénale.
- Perte de poids habituellement modérée.

■ Signes biologiques

- Osmolalité plasmatique élevée : Posmol > 300 mosmol/kg d'eau.
- Hypernatrémie : $[Na^+]$ > 145 mmol/L.

2. DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

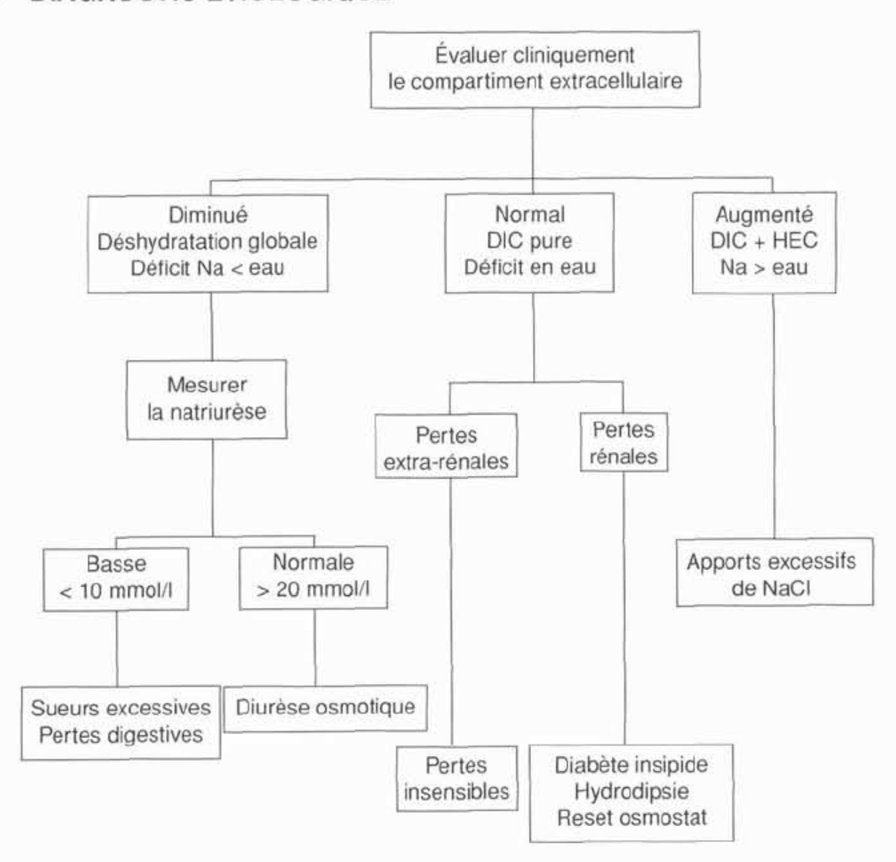


Figure 3. Diagnostic d'une hypernatrémie

C'est celui d'une hypernatrémie ou d'un syndrome polyuro-polydipsique.

- En ce qui concerne l'hypernatrémie, la démarche à suivre consiste à évaluer, par l'examen clinique, l'état du compartiment extracellulaire. On disposera ainsi de renseignements précis à la fois sur le bilan de l'eau (en déficit) et sur celui du sodium (négatif en cas de déshydratation extracellulaire, normal en cas d'euvolémie extracellulaire, positif en cas d'hyperhydratation extracellulaire) :
  - en cas de déshydratation globale (déficit en sodium et en eau mais avec un déficit en eau plus important que le déficit en sodium), la mesure de la natriurèse permet de préciser l'origine rénale ou extrarénale de la perte en Na ;

- en cas de déshydratation intracellulaire isolée, il convient de définir par l'analyse du contexte si les pertes d'eau sont d'origine rénale ou extrarénale. La mesure toute simple de la diurèse est souvent très utile ;
- en cas d'hyperhydratation extracellulaire associée à une déshydratation intracellulaire (excès de sodium et d'eau avec excès de sodium supérieur à celui d'eau), il faut rechercher une cause iatrogène (solutés salés hypertoniques).

- Devant un syndrome polyuro-polydipsique, le diagnostic de diabète insipide et son étiologie peuvent être déterminés par la réalisation d'épreuves fines qui s'effectuent en milieu spécialisé et sous stricte surveillance médicale :
  - test de restriction hydrique pendant 12 à 18 heures. L'hyperosmolarité qu'induit la restriction hydrique doit stimuler la sécrétion d'ADH. Les paramètres de surveillance sont : le poids, la diurèse, la natrémie, l'osmolarité plasmatique et urinaire. L'épreuve est interrompue lorsque l'osmolalité urinaire atteint un plateau ou lorsque l'osmolalité plasmatique atteint 320 mosmol/kg, ce qui correspond à la stimulation maximale de l'ADH endogène ;
  - l'injection de ddAVP (Minirin® = ADH exogène) fait suite au premier test si celui-ci oriente vers le diagnostic de diabète insipide.
    Schématiquement, en cas de diabète insipide néphrogénique complet, l'osmolalité urinaire ne se modifie pas pendant toute la durée de l'épreuve. En cas de diabète insipide néphrogénique partiel, l'osmolalité urinaire s'élève moins que chez un sujet normal mais elle n'est pas modifiée par l'injection d'ADH exogène. En cas de diabète insipide central complet, l'osmolalité urinaire ne s'élève qu'après l'injection d'ADH exogène, et si le diabète insipide central est partiel, l'osmolalité urinaire s'élève moins que chez un sujet normal et elle s'élève après l'injection d'ADH exogène.

E. Traitement

Il est à la fois **étiologique** (arrêt d'un médicament, traitement d'un diabète sucré), **préventif**, surtout chez les patients qui n'ont pas un libre accès à l'eau, et enfin **symptomatique**.

En cas d'hypernatrémie aiguë symptomatique, la natrémie peut être abaissée de 1 mmol/L et par heure jusqu'à 145 mmol/L.

Lorsque l'hypernatrémie est ancienne, la vitesse de correction ne doit pas dépasser 10 mmol/L/j pour ne pas induire d'œdème cérébral et des convulsions.

La quantité d'eau à administrer peut être estimée par la formule suivante :

Déficit en eau = 60 % x poids x ([Natrémie/140] – 1)

- L'eau peut être administrée sous forme :
  - d'eau pure par voie orale ou par l'intermédiaire d'une sonde gastrique ;
  - de soluté glucosé à 5 % (50 g par L) ou à 2,5 % (25 g par L) par voie intraveineuse ;
  - de soluté de chlorure de sodium hypo-osmotique (NaCl à 4,5 ‰).

- La forme la plus adaptée sera choisie en fonction de l'état de conscience du patient et de l'état d'hydratation du compartiment extracellulaire. Schématiquement :
  - en cas de déshydratation globale, il faut privilégier la correction de la volémie par apport de soluté salé hypotonique à 4,5 g/L ;
  - en cas de déshydratation intracellulaire pure, il faut apporter de l'eau pure (jamais par voie intraveineuse) ;
  - en cas d'hyperhydratation extracellulaire associée, il convient de prescrire un diurétique avec de l'eau pure (PO) ou un soluté hypotonique (IV).

IV. HYPERHYDRATATION INTRACELLULAIRE (HIC)

A. Définition

L'augmentation du volume intracellulaire est due à **un bilan d'eau positif** responsable **d'hypo-osmolalité plasmatique**. La traduction biologique en est habituellement **l'hyponatrémie** ($[Na^+]$ < 135 mmol/L). Lorsque l'hyponatrémie est associée à une hypo-osmolalité plasmatique, elle s'explique par un contenu en eau relatif supérieur au contenu en sodium, ce dernier pouvant être normal, augmenté ou diminué.

B. Causes d'hyperhydratation intracellulaire

Un bilan d'eau positif peut être dû à :

- Une ingestion d'eau supérieure aux capacités d'excrétion physiologiques : c'est le cas de la potomanie où lorsque les apports osmotiques sont faibles relativement aux apports hydriques (syndrome « *Tea and toast* »).
- Un seuil de déclenchement de la sécrétion d'hormone antidiurétique (ADH) anormalement bas : c'est la situation dite de « reset osmostat ».
- Une excrétion d'eau diminuée dans les circonstances suivantes :
  - les situations d'hypovolémie (stimulation volémique de la sécrétion d'ADH, augmentation de la réabsorption tubulaire proximale de sodium et d'eau, grande déplétion potassique) :
    - hypovolémie vraie (toutes les causes de déshydratation extracellulaire),
    - hypovolémie « efficace » (certaines causes d'hyperhydratation extracellulaire) :
      - insuffisance cardiaque congestive,
      - cirrhose,
      - syndrome néphrotique,
    - grande déplétion potassique ;
  - défaut rénal primaire d'excrétion d'eau :
    - insuffisance rénale chronique avancée (DFG ≤ 20 mL/mn),
  - sécrétion inappropriée d'ADH (SIADH) (voir tableau 2).

Tableau 2. Étiologies des sécrétions inappropriées d'ADH

Sécrétion hypothalamique inappropriée d'ADH

- Affections SNC :
  Infectieuses : méningite, méningo-encéphalite, abcès.
  Accidents vasculaires cérébraux ischémiques ou hémorragiques.
  Sclérose en plaques, polyradiculonévrites, porphyrie aiguë.
  Traumatisme crânien.
- Affections pulmonaires :
  Pneumopathies bactériennes et virales.
  Insuffisance respiratoire aiguë.
  Tuberculose, cancers, asthme...
  Ventilation assistée avec PEEP.
- Période post-opératoire.
- Syndromes nauséeux importants.
- Médicaments (fréquence ++) :
  Carbamazépine.
  Psychotropes : halopéridol, phénothiazines, antidépresseurs type IRS (fluoxétine ++), antidépresseurs tricycliques, IMAO, drogues (amphétamines ou ectasy).
  Médicaments émétisants : cyclophosphamide, vincristine, vinblastine...

Sécrétion tumorale ectopique d'ADH (ou substance ADH-like)

Carcinomes bronchiques
Cancers prostatiques, digestifs, lymphomes...

Endocrinopathies

Hypothyroïdie, insuffisance cortico-surrénalienne.
Adénome à prolactine.

Potentialisation de l'effet de l'ADH par certains médicaments

Sulfamides hypoglycémiants (chlorpropamide).
théophylline, clofibrate.

Apport exogène d'ADH ou d'analogues de l'ADH (DDAVP, ocytocine)

C. Physiopathologie

La capacité d'excrétion d'eau libre par le rein est importante. Elle dépend d'une part de la capacité d'abaisser, voire de supprimer la sécrétion d'ADH et d'autre part des fonctions de dilution du rein. En situation normale, le rein est capable d'abaisser l'osmolalité urinaire jusqu'à un minimum de 60 mosmol/kg. Pour une charge osmotique quotidienne théorique de 900 mosmol, le rein peut donc éliminer environ 15 litres d'eau (900/60).

On peut observer un bilan d'eau positif et une hypo-osmolalité :

- quand la capacité maximale physiologique d'excrétion de l'eau est dépassée, dans le cas des grandes potomanies par exemple ;
- quand le pouvoir de dilution du rein est altéré (osmolalité urinaire minimum élevée) soit par une insuffisance rénale, soit par hypersécrétion

d'ADH. Celle-ci peut être appropriée en cas d'hypovolémie vraie ou « efficace » par exemple, ou au contraire, inappropriée (puisqu'elle ne répond ni à un stimulus osmotique, ni à un stimulus volémique).

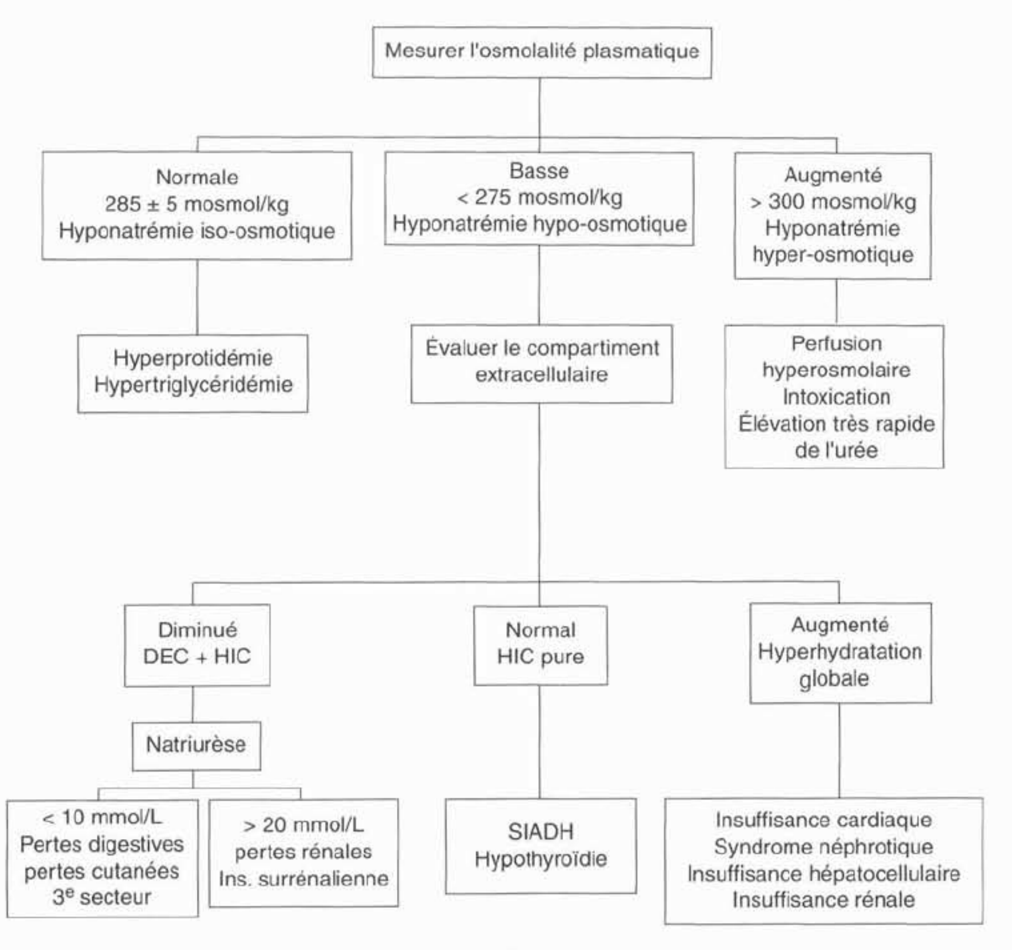


Figure 4. Diagnostic d'une hyponatrémie

D. Diagnostic

1. DIAGNOSTIC POSITIF

- Signes cliniques
- Troubles neurologiques :
  - non spécifiques donc peu évocateurs ;
  - corrélés au degré de l'hyponatrémie et à sa rapidité d'installation :
    - nausées, vomissements,
    - anorexie,
    - céphalées,
    - obnubilation,
    - coma,
    - crises convulsives.
- Prise de poids modérée.
- Absence de soif voire dégoût de l'eau.

■ Signes biologiques

- Osmolalité plasmatique, reflet de l'osmolalité globale, diminuée, Posm : < 270 mosmol/kg.
- Hyponatrémie : $[Na^+]$ < 135 mmol/L.

2. DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

C'est celui d'une hyponatrémie.

- La première étape consiste à éliminer une pseudo-hyponatrémies où l'hyponatrémie est associée à une **osmolalité plasmatique normale ou élevée** (intérêt de la mesure directe de l'osmolalité plasmatique par un osmomètre) :
  - les « **hyponatrémies factices** » en cas d'hyperprotidémie et hyperlipidémie sont **rarement** observées actuellement avec les nouvelles techniques de mesure. Dans ces situations, **l'hydratation du secteur intracellulaire est normale** (osmolalité normale) et la natrémie mesurée est basse car le compartiment « eau plasmatique » est diminué (normalement l'eau plasmatique représente environ 93 % du volume plasmatique, la portion restante étant représentée par les lipides et les protides) ;
  - au cours des **hyperglycémies majeures ou de l'intoxication par le méthanol ou l'éthanol,** il existe **une déshydratation du secteur intracellulaire et une hyperosmolalité plasmatique**. La natrémie mesurée est basse car la substance provoque un transfert d'eau du secteur intra vers le secteur extracellulaire.
- La deuxième étape nécessite l'évaluation clinique du compartiment extracellulaire. On dispose ainsi de renseignements précis à la fois sur le bilan de l'eau (en excès) et sur celui du sodium (négatif en cas de déshydratation extracellulaire, normal en cas d'euvolémie extracellulaire, positif en cas d'hyperhydratation extracellulaire). La figure 4 décrit la démarche diagnostique :
  - en cas de déshydratation extracellulaire associée à une hyperhydratation intracellulaire (déficit en sodium et en eau mais compensation avec de l'eau créant un excès relatif en eau), la mesure de la natriurèse permet de préciser l'origine rénale (> 40 mmol/L) ou extrarénale (< 20 mmol/L) de ces pertes. Cette situation est parfois appelée hyponatrémie de déplétion ;
  - en cas d'hyperhydratation intracellulaire isolée (excès d'eau pur), il s'agit le plus souvent d'une sécrétion inappropriée d'ADH ;
  - en cas d'hyperhydratation globale (excès d'eau et de sodium avec excès d'eau supérieur à l'excès de sodium), il s'agit habituellement d'une insuffisance cardiaque, d'une cirrhose, d'un syndrome néphrotique ou d'une d'insuffisance rénale avancée. Cette situation est parfois appelée hyponatrémie de dilution.

E. Traitement

Le traitement de l'hyponatrémie comprend le traitement étiologique et le traitement symptomatique qui consiste à réduire l'excès relatif ou absolu d'eau. La quantité d'eau en excès est estimée grâce à la formule suivante :

Excès en Eau = 60 % x poids x ([Natrémie/140] – 1)

- Si l'hyponatrémie est asymptomatique, la **restriction hydrique (500 à 700 cc/j)** permet de corriger progressivement sur plusieurs jours l'hyponatrémie. La quantité de sodium à administrer est fonction de la cause de l'hyponatrémie :
  - apport supplémentaire en cas de déshydratation extracellulaire associée ;
  - apport standard en cas d'euvolémie extracellulaire ;
  - régime hyposodé et diurétiques en cas d'hyperhydratation extracellulaire associée.

    Ce traitement peut être complété par un inhibiteur pharmacologique de l'ADH, la **déméclocycline** (300-600mg/j). Les antagonistes des récepteurs V2 de l'ADH devraient pouvoir être disponibles prochainement. L'utilisation du **furosémide** (20 à 60 mg) permet de positiver la clairance de l'eau libre.
- Si l'hyponatrémie est symptomatique, la correction du désordre doit être très prudente, car le risque est de voir survenir une complication rare mais redoutable, la myélinolyse centro-pontine ou démyélinisation osmotique. Ce risque semble d'autant plus élevé qu'une hyponatrémie chronique a été corrigée rapidement, de façon excessive et que cette hyponatrémie évoluait dans un contexte d'hypoxie, de malnutrition et d'éthylisme.

On peut proposer le schéma suivant :

- en urgence, en cas **d'hyponatrémie symptomatique** (coma ou convulsions), perfusion de chlorure de sodium hypertonique (1 à 2 g/h, soluté de NaCl hypertonique à 10 %) en ne corrigeant pas la natrémie **de plus de 1 à 2 mmol/L/h dans les 3-4 premières heures** jusqu'à la résolution des symptômes sans dépasser **8 à 12 mmol/L dans les 24 premières heures**. Une surveillance en unité de soins intensifs s'impose de même que la correction de toute hypoxie ;
- dans un second temps, le traitement redevient celui d'une hyponatrémie asymptomatique.

FICHE FLASH : TROUBLES DE L'HYDRATATION

- Les compartiments liquidiens de l'organisme suivent la règle des 20/40/60 :
  - Compartiment extracellulaire = 20 %
  - Compartiment intracellulaire = 40 %
  - Eau totale = 60 %
- ***L'osmolalité plasmatique*** normale est de 285 mosmol/kg d'eau. Elle s'évalue par la formule : **Osmolalité = Na x 2 + glycémie**
- L'évaluation du compartiment extracellulaire se fonde sur l'examen clinique
- L'évaluation du compartiment intracellulaire se fonde sur l'osmolalité et donc la natrémie

Calcul du déficit ou du gain hydrique au cours des troubles de l'hydratation

- *Déshydratation extracellulaire :*
  Déficit extracellulaire = 20 % x Poids x (Ht observé/0,45 – 1)
- *Déshydratation intracellulaire :*
  Déficit total en eau = 60 % x Poids x (Na observé/140 – 1)
- *Hyperhydratation intracellulaire :*
  Excès d'eau = 60 % x Poids x (Na observé/140 – 1)

Synthèse des troubles de l'hydratation

	Mécanismes	Conséquences	Signes cliniques	Traitement (++ traiter étiologie)
Déshydratation extracellulaire	• Diminution du pool sodé	• Contraction du VEC • Osmolalité normale si DEC pure	• Hypotension (orthostatique ++), pli cutané, perte de poids	• Apports hydrosodés PO ou par voie veineuse (soluté salé isotonique ± remplissage vasculaire) • Vitesse de correction habituelle : 50 % du déficit en 6 heures
Hyperhydratation extracellulaire	• Rétention de NaCl et d'eau	• Expansion du VEC	• Œdèmes, prise de poids (± HTA)	• Régime sans sel • Contrôle des apports hydriques • Diurétiques de l'anse
Déshydratation intracellulaire	• Déficit hydrique	• Hyperosmolalité • Hypernatrémie • Contraction du secteur intracellulaire	• Soif, perte de poids, troubles neurologiques	• Apports hydriques (PO ou perfusion solutés hypotoniques) • Compensation du déficit hydrique • Vitesse de correction : – d'autant plus lente que la DIC est chronique – DIC chronique : diminuer la natrémie de 0,5 à 1 mmol/L/h sans dépasser 12 mmol/L/j – DIC aiguë : diminuer la natrémie de 1 mmol/L/h jusqu'à 145 mmol/L – risque : œdème cérébral
Déshydratation globale	• Perte d'eau et NaCl • Pertes d'eau > pertes de NaCl		• Signes de DEC + DIC	• Apports hydro-sodés (Eau > NaCl)
Hyperhydratation intracellulaire	• Capacités rénales d'élimination de l'eau altérées ou dépassées • Anomalies rénales de la dilution des urines • Augmentation de la sécrétion d'ADH	• Hypo-osmolalité • **Hyponatrémie**	• Signes neurologiques (confusion, coma), prise de poids	*HIC pure :* • Principe : Déplétion hydrique • Restriction hydrique avec apports sodés normaux en l'absence de signes neurologiques de gravité • Furosémide (20-60 mg) + NaCl hypertonique (10 %) si signes neurologiques de gravité *HIC + HEC :* • Restriction hydrique • Restriction sodée • diurétiques *HIC + DEC :* • apport de NaCl isotonique (9 g ‰) • ou hypertonique en cas de signes neurologiques de gravité *Vitesse de correction d'une hyponatrémie :* • D'autant plus lente que l'hyponatrémie est chronique • Asymptomatique : augmentation natrémie de 0,5 à 1 mmol/L/h • Symptomatique (signes neurologiques) : Augmenter natrémie de 1 à 2 mmol/L/h les 3 1res heures sans dépasser 8 à 12 mmol/L/j • Risque de la correction rapide : myélinolyse centropontine

CHAPITRE 3 ➤ ANOMALIES DU BILAN DU POTASSIUM

Question 219. Module 11

OBJECTIFS

Hyperkaliémie

- Savoir définir l'hyperkaliémie et reconnaître ses principales complications.
- Connaître les principales causes d'hyperkaliémie et leurs caractéristiques diagnostiques.
- Connaître le traitement d'urgence de l'hyperkaliémie menaçante.

Hypokaliémie

- Savoir définir l'hypokaliémie et reconnaître ses principales complications.
- Connaître les principales causes d'hypokaliémie et leurs caractéristiques diagnostiques.
- Connaître les principes du traitement de l'hypokaliémie.

INTRODUCTION

- Le potassium est le principal cation des liquides intracellulaires où sa concentration varie de 100 à 150 mEq/L. Plus de 90 % du potassium de l'organisme est situé dans le compartiment intracellulaire, la majorité étant contenue dans le muscle.
- Le potassium est peu abondant dans le compartiment extracellulaire (moins de 2 % du potassium total) mais sa concentration plasmatique est très finement régulée entre 3,5 et 5,0 mmol/L. La kaliémie ne reflète donc pas le capital potassique de l'organisme.
- Les transferts de potassium sont régulés par :
  - l'état acido-basique ;
  - l'insuline ;
  - les catécholamines et l'aldostérone.

I. HYPERKALIÉMIE

A. Définition

- L'hyperkaliémie est définie par une concentration plasmatique de potassium **supérieure à 5,0 mmol/L**. L'hyperkaliémie de constitution brutale peut

mettre rapidement en jeu le **pronostic vital** et nécessite une conduite diagnostique et thérapeutique rigoureuse et urgente.

- Des fausses hyperkaliémies sont dues à la libération de potassium du compartiment intracellulaire vers le compartiment extracellulaire :
  - hémolyse lors d'un prélèvement laborieux avec un garrot serré ;
  - centrifugation tardive du tube (prélèvement au domicile du patient) ;
  - hyperleucocytose majeure (> 100 000/mm^3) ou thrombocytémie (> 1 000 000/mm^3).

B. Symptomatologie

Les manifestations cliniques de l'hyperkaliémie résultent des modifications du gradient potassique entre les compartiments intra et extracellulaires responsables d'altérations des potentiels de membrane.

1. SIGNES CARDIAQUES (FIGURE 1)

- Les symptômes cardiaques se manifestent par des **modifications électrocardiographiques** diffuses d'apparition progressive que sont successivement :
  - une augmentation de l'amplitude des **ondes T**, pointues et symétriques ;
  - des anomalies de la **conduction** auriculaire (diminution puis disparition de l'onde P), auriculo-ventriculaire (blocs sino-auriculaires et auriculo-ventriculaires) ;
  - puis de la conduction intraventriculaire avec élargissement des complexes QRS ;
  - puis d'une **tachycardie ventriculaire** précédant la **fibrillation ventriculaire** et l'arrêt cardiaque.
- Ces anomalies justifient la **pratique immédiate d'un électrocardiogramme devant toute suspicion d'hyperkaliémie** avant même de confirmer le diagnostic par la mesure de la kaliémie. Il n'existe pas de parallélisme strict entre le niveau d'hyperkaliémie et la sévérité des manifestations électrocardiographiques ; l'absence de toute anomalie électrique pour des kaliémies supérieures à 6 mmol/L doit cependant faire rechercher une fausse hyperkaliémie.

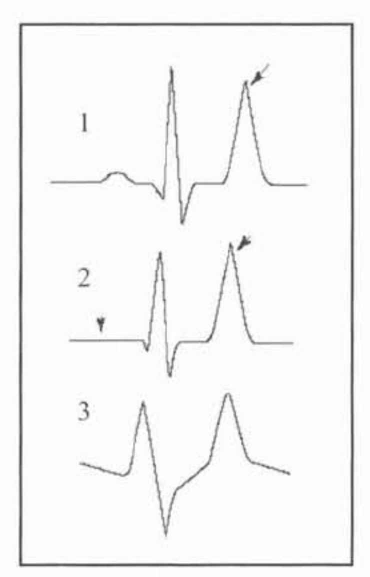


Figure 1.

1 : Onde T pointue et symétrique
2 : Disparition de l'onde P
3 : Élargissement du segment QRS

2. SIGNES NEUROLOGIQUES

Les symptômes neuromusculaires, non spécifiques, comportent des paresthésies des extrémités et de la région péribuccale. Plus tardivement peuvent apparaître une

faiblesse musculaire voire une paralysie débutant aux membres inférieurs et d'évolution ascendante.

C. Étiologies

Une hyperkaliémie peut être liée :

- à un **excès d'apport** ;
- à un **transfert exagéré** du compartiment intracellulaire vers le compartiment extracellulaire ;
- à une **diminution de la capacité d'excrétion rénale.**

1. EXCÈS D'APPORT

- L'hyperkaliémie par excès d'apport est rare en dehors de l'insuffisance rénale.
- Une hyperkaliémie peut survenir après administration de doses massives de potassium par voie orale ou intraveineuse, d'autant plus que le rythme d'infusion est rapide et qu'il s'agit d'un enfant (pénicillinate de potassium, exsanguino-transfusion avec du sang total conservé).

2. TRANSFERT

- **Acidose métabolique** :
  - une acidose aiguë est responsable d'une hyperkaliémie par transfert extracellulaire de potassium, les ions hydrogènes pénétrant dans le même temps dans les cellules où ils sont tamponnés ;
  - l'élévation de la kaliémie est évaluée à 0,5 mmol/L par diminution de 0,1 du pH artériel.
- **Catabolisme cellulaire accru** :
  - une destruction tissulaire aiguë et massive conduit à la libération de potassium intracellulaire ;
  - toutes les causes de lyse cellulaire peuvent être responsables d'une hyperkaliémie :
    - rhabdomyolyse et écrasement musculaire,
    - brûlures étendues, hémolyse massive,
    - lyse tumorale spontanée ou au cours d'une chimiothérapie,
    - syndrome de revascularisation post-opératoire,
    - hémorragie digestive sévère,
    - hypothermie.
- **Exercice physique intense**

  L'exercice musculaire intense et prolongé est responsable d'une libération de potassium par les cellules musculaires, favorisée par la sécrétion de glucagon et l'inhibition de la sécrétion d'insuline induites par l'exercice.
- **Causes médicamenteuses et toxiques**

  De nombreuses substances peuvent être responsables d'une hyperkaliémie par le biais d'un transfert extracellulaire de potassium :
  - les β-bloquants non sélectifs qui ne constituent cependant qu'un facteur favorisant d'hyperkaliémie, particulièrement en cas d'insuffisance rénale ;

- l'intoxication digitalique au cours de laquelle l'inhibition de la pompe Na-K-ATPase conduit à une augmentation du potassium extracellulaire et à un effondrement du potassium intracellulaire ;
- les agonistes α-adrénergiques qui limitent le passage intracellulaire de potassium ;
- la succinylcholine, utilisée en anesthésie, qui inhibe la repolarisation membranaire et provoque normalement une pénétration intracellulaire de potassium ;
- le monohydrochloride d'arginine, utilisé dans le traitement du coma hépatique, de l'alcalose métabolique sévère ou lors du test de stimulation de l'hormone de croissance, responsable d'un transfert extra-cellulaire de potassium transitoire ;
- les intoxications par les fluorures ou les ions cyanures.

3. RÉDUCTION DE L'EXCRÉTION RÉNALE

- **Insuffisance rénale** :
  - **aiguë** : elle peut être responsable d'une hyperkaliémie sévère mettant rapidement en jeu le pronostic vital, particulièrement en cas d'anurie ou si l'insuffisance rénale aiguë est due à une cause génératrice d'hyperkaliémie telle qu'une rhabdomyolyse ou une hémolyse ;
  - **chronique** : l'homéostasie du potassium est maintenue jusqu'à un degré avancé d'insuffisance rénale en raison d'une adaptation des excrétions rénales et digestives du potassium. En pratique clinique, la survenue d'une hyperkaliémie avant le stade d'insuffisance rénale pré-terminale doit faire rechercher un facteur favorisant associé.
- **Déficit en minéralocorticoïdes** :
  - insuffisance surrénalienne au cours de la maladie d'Addison ou de rares déficits enzymatiques (21-hydroxylase, 3β-hydroxydeshydrogénase) ;
  - syndrome d'hyporéninisme-hypoaldostéronisme se traduisant habituellement par une hyperkaliémie associée à une acidose métabolique hyperchlorémique. Ce syndrome est rencontré au cours de la néphropathie diabétique, des néphropathies interstitielles, de l'infection par le VIH... ;
  - ces causes iatrogènes sont cependant de loin les plus fréquentes :
    - anti-inflammatoires non stéroïdiens,
    - ciclosporine A,
    - tacrolimus,
    - héparine, héparine de bas poids moléculaire,
    - **inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.**
- **Résistance à l'action de l'aldostérone.**

  Les principales causes sont médicamenteuses :
  - antagonisme compétitif de l'aldostérone : spironolactone ;
  - ou blocage du canal sodium épithélial : diurétique épargneur de potassium (amiloride), triméthoprime, pentamidine.

  Exceptionnellement la cause est congénitale (pseudohypo-aldostéronisme de type I ou II [syndrome de Gordon]).

La cause la plus fréquente d'hyperkaliémie reste d'origine iatrogène et liée à la prise d'IEC chez un patient ayant une hypovolémie efficace (déshydratation extracellulaire, insuffisance cardiaque).

D. Diagnostic

- Toute suspicion d'hyperkaliémie impose la réalisation d'un **ECG**. L'évaluation du degré de gravité est indispensable pour décider du traitement symptomatique, l'existence de troubles de la conduction imposant un traitement en extrême urgence.
- Le diagnostic étiologique passe par :
  - la recherche d'une fausse hyperkaliémie ;
  - l'évaluation des apports potassiques ;
  - la recherche d'une lyse cellulaire ;
  - la mesure de la kaliurèse ;
  - la recherche de facteurs favorisants d'hyperkaliémie.

E. Traitement

La vitesse et les modalités du traitement dépendent :
- de la vitesse d'installation et du niveau de l'hyperkaliémie ;
- du retentissement électrocardiographique ;
- et de l'état clinique du patient.

Si l'hyperkaliémie dépasse 7 mmol/L, ou si elle est responsable de troubles de conduction intraventriculaire, un traitement doit être entrepris en extrême urgence.

1. LES ANTAGONISTES MEMBRANAIRES DIRECTS

- Injection intraveineuse de 10 à 30 ml de **gluconate ou de chlorure de calcium** (amélioration des anomalies de conduction cardiaque en 1 à 3 minutes).
- Nouvelle injection en cas d'inefficacité après 5 minutes.
- L'utilisation des sels de calcium est contre-indiquée en cas de traitement par digitaliques.

2. TRANSFERT DU POTASSIUM VERS LE COMPARTIMENT INTRACELLULAIRE

- **Alcalinisation plasmatique** (transfert rapide du potassium vers le compartiment intracellulaire). Le bicarbonate de sodium est administré par voie IV sous forme de soluté isotonique (1,4 %) ou hypertonique (4,2 ou 8,4 %). La dose à injecter est d'environ 50 mmol de HCO_3^- et le délai d'action se situe entre 15 et 30 minutes. La perfusion ne doit pas être injectée concomitamment à l'injection de calcium en raison du risque de précipitation de bicarbonate de calcium.
- **Insuline** (captation cellulaire du potassium). L'injection d'insuline conduit à une baisse de la kaliémie en 15 à 30 minutes et son action dure environ

4 heures. Une perfusion de soluté glucosé est systématiquement associée pour éviter toute hypoglycémie. Les posologies habituellement proposées sont de 0,5 à 2 unités d'insuline ordinaire par gramme de glucose administrées dans le soluté glucosé (500 à 1 000 ml de G10 % ou G30 % sur 1 à plusieurs heures). L'efficacité de l'insuline est assez constante et diminue la kaliémie de 0,5 à 1,2 mmol/L en 1 à 2 heures.

- Agents β-adrénergiques, en particulier le salbutamol (transfert intracellulaire de potassium). L'efficacité est cependant **modeste** sur l'hyperkaliémie et la place de cette procédure reste à définir dans la prise en charge des hyperkaliémies aiguës (**risque arythmogène** important).

3. ÉLIMINATION DE LA SURCHARGE POTASSIQUE

- **Diurétiques de l'anse** (furosémide, bumétamide) : ils augmentent l'excrétion rénale de potassium. Leur délai d'action est de 1 à 4 heures et leur utilisation nécessite le maintien d'un débit de filtration glomérulaire suffisant.
- **Résines échangeuses d'ions** (échange au niveau de la muqueuse digestive de potassium contre un autre ion). Le sulfonate de polystyrène sodique (KAYEXALATE®) échange un ion potassium contre un ion sodium. Il est administré soit *per os* (15 à 30 g) soit en lavement (50 à 100 g) et agit respectivement en 1 et 2 heures. La baisse de la kaliémie atteint 0,5 à 1 mmol/L en 4 à 6 heures.
- **Épuration extrarénale par hémodialyse** : moyen le plus rapide et le plus efficace pour traiter une hyperkaliémie sévère. Pendant la première heure d'hémodialyse avec un bain pauvre en potassium, 30 à 40 mmol de potassium peuvent être retirées. L'indication de dialyse est impérative en cas d'insuffisance rénale oligo-anurique ou d'hyperkaliémie menaçante sur l'ECG.

4. PRINCIPES DE TRAITEMENT

- L'hyperkaliémie sévère (kaliémie > 7 mmol/L) ou menaçante au plan électrocardiographique est une urgence absolue :
  - en l'absence d'intoxication digitalique, une injection intraveineuse de calcium doit précéder l'administration de soluté bicarbonaté ou d'insuline + glucose dans l'attente d'une épuration extrarénale ;
  - puis du soluté bicarbonaté ou du soluté glucosé avec insuline peuvent être administrés ;
  - **en cas d'œdème aigu du poumon** associé, le soluté bicarbonaté est contre-indiqué, du furosémide à fortes doses, et du Kayexalate® en lavement seront administrés, dans l'attente de l'épuration extrarénale.
- Le traitement d'une hyperkaliémie modérée et sans retentissement sur la conduction cardiaque repose sur la **diminution des apports potassiques** alimentaires et intraveineux, les résines échangeuses d'ions *per os*, l'augmentation de la bicarbonatémie en cas d'acidose (2 à 4 g de bicarbonate de Na par jour) et l'éviction des médicaments hyperkaliémiants.
- Le cas particulier de l'intoxication par digitalique nécessite un traitement rapide par anticorps spécifiques (DIGIDOT®).

- Les cas d'hyperkaliémie avec hypoaldostéronisme (insuffisance surrénalienne) sont efficacement traités par le 9α-fluorohydrocortisone.

II. HYPOKALIÉMIES

A. Définition

L'hypokaliémie est définie par une concentration plasmatique de potassium **inférieure à 3,5 mmol/L**. Elle peut mettre en jeu le pronostic vital en raison de son retentissement cardiaque.

Des fausses hypokaliémies dues au passage de potassium du compartiment extracellulaire vers le compartiment intracellulaire sont décrites chez des malades leucémiques très hyperleucocytaires, si le prélèvement sanguin reste de façon prolongée à température ambiante.

B. Symptomatologie

Les signes cliniques sont essentiellement neuromusculaires et liés à l'hyperpolarisation membranaire.

1. SIGNES CARDIAQUES (FIGURE 2)

- L'atteinte myocardique est liée à une augmentation de l'automaticité cardiaque et à un retard de repolarisation ventriculaire conduisant à une prolongation de la période réfractaire.
- Les signes électrocardiographiques présents de façon diffuse comportent successivement selon le degré de l'hypokaliémie :
  - une **dépression du segment ST** ;
  - un affaissement voire une **inversion de l'onde T** ;
  - l'augmentation d'amplitude de l'**onde U** physiologique ;
  - l'allongement de l'espace QU ;
  - l'élargissement des complexes QRS puis l'apparition de **troubles du rythme supraventriculaires ou ventriculaires** (extrasystoles, tachycardie ventriculaire, torsade de pointe, fibrillation ventriculaire).
- La survenue d'arythmie est favorisée par :
  - une cardiopathie ischémique sous-jacente ;
  - une hypertrophie ventriculaire gauche ;
  - une hypercalcémie ;
  - les traitements par digitalique ou anti-arythmiques ;

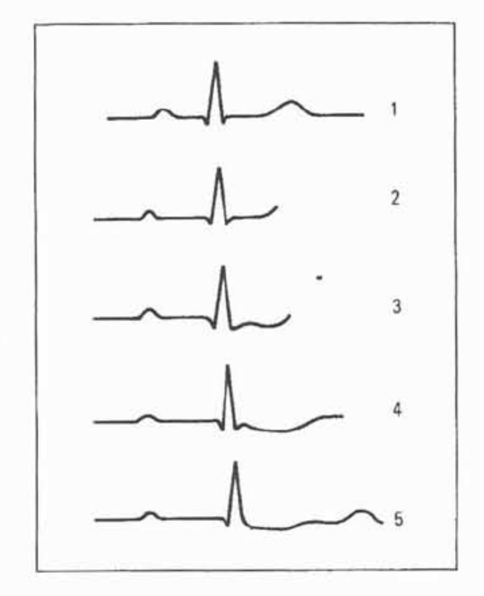


Figure 2.

1 : ECG normal
2 : Allongement du segment PR
3 : Sous-décalage du segment ST
4 : Inversion de l'onde T
5 : Apparition de l'onde U

– la survenue d'une torsade de pointe est favorisée par une hypomagnésémie.

2. SIGNES MUSCULAIRES

- L'atteinte comporte :
  – des crampes ;
  – des myalgies ;
  – une faiblesse musculaire voire une paralysie survenant typiquement par accès, débutant aux membres inférieurs puis à progression ascendante, atteignant progressivement le tronc et le diaphragme.
- Une rhabdomyolyse peut survenir en cas de déplétion potassique sévère.

3. SIGNES DIGESTIFS

Il s'agit essentiellement d'une constipation, d'un iléus paralytique, voire d'un retard à la reprise du transit post-opératoire.

4. SIGNES RÉNAUX

Une déplétion chronique sévère en potassium peut être responsable d'une néphropathie hypokaliémique se traduisant par :

– un syndrome polyuro-polydipsique (lié à une résistance tubulaire à l'ADH et à une réduction du gradient corticopapillaire) ;
– une alcalose métabolique (liée à une augmentation de la réabsorption des bicarbonates par le tube contourné proximal, à la sécrétion de protons et à la production d'ammonium) ;
– et à long terme, une néphropathie interstitielle chronique.

C. Étiologies

Une hypokaliémie peut être liée à une **carence d'apport** en potassium, un **transfert exagéré** du compartiment extracellulaire vers le compartiment intracellulaire ou un **excès de pertes**.

1. CARENCE D'APPORT

Exceptionnellement responsable à elle seule d'une hypokaliémie, elle en facilite la survenue en cas de perte potassique supplémentaire. Elle peut survenir au cours de :

– l'anorexie mentale où l'hypokaliémie doit alors faire rechercher également des vomissements, la prise de laxatifs ou de diurétiques ;
– de la nutrition artificielle exclusive si un apport de 3 g par jour de potassium n'est pas maintenu.

2. TRANSFERT EXCESSIF DU COMPARTIMENT EXTRACELLULAIRE VERS LE COMPARTIMENT INTRACELLULAIRE

- **Alcalose métabolique ou respiratoire** (responsable de l'entrée du potassium extracellulaire dans la cellule en échange de protons relargués par les tampons intracellulaires). La kaliémie baisse d'environ 0,5 mmol/L par élévation de 0,1 unité du pH extracellulaire.
- **Administration d'insuline** au cours de l'acido-cétose diabétique ou après perfusion de grandes quantités de solutés glucosés (hyperinsulinisime réactionnel).

- **Agents β-adrénergiques** :
  - endogènes (phéochromocytome, ou situations pathologiques associées à un stress et une hypercatécholergie : cardiopathies ischémiques, traumatismes crâniens, delirium tremens) ;
  - ou exogènes (salbutamol au cours du traitement de l'asthme ou des menaces de fausse couche, dobutamine, intoxication à la théophylline).
- **Forte stimulation de l'hématopoïèse** :
  - après administration d'acide folique ou de vitamine B12 ;
  - en cas d'anémie mégaloblastique ;
  - au cours de leucémies d'évolution rapide ;
  - ou au cours du traitement par G-CSF en cas de neutropénie.
- **Paralysie périodique familiale** :
  - affection autosomique dominante, caractérisée par l'apparition brutale de paralysie des membres inférieurs et du tronc, favorisée par un repas riche en glucose ou par l'exercice musculaire ;
  - due à une anomalie de la sous-unité alpha1 des canaux calciques sensibles à la dihydropyridine dans la cellule musculaire ;
  - un tableau clinique similaire peut être provoqué par l'ingestion de sels de barium ou la thyrotoxicose, en particulier chez des patients asiatiques.

3. AUGMENTATION DES PERTES DE POTASSIUM

■ Pertes d'origine digestive

- **Les pertes extra-rénales de potassium sont caractérisées par une réponse rénale appropriée : diminution compensatrice de la kaliurèse < 20 mmol/L.**
- La concentration de potassium dans les liquides digestifs d'origine basse (diarrhées, fistule, drainage) est élevée, 40 à 80 mmol/L.
- Les principales causes sont :
  - **diarrhées aiguës** : associées à une acidose métabolique par perte digestive de bicarbonates ;
  - **diarrhées chroniques** : VIPômes, tumeurs villeuses, maladie des laxatifs (plus souvent associée à une alcalose métabolique de contraction) ;
  - au cours des vomissements abondants ou prolongés ou des aspirations gastriques, l'hypokaliémie est davantage liée à la perte urinaire de potassium (natriurèse et kaliurèse associées à la bicarbonaturie) et au transfert intracellulaire secondaire à l'alcalose métabolique qu'à une perte directe de potassium car le liquide gastrique ne contient qu'environ 10 mmol/L de potassium.

■ Pertes d'origine rénale : kaliurèse > 20 mmol/L

- Hypokaliémie avec fuite urinaire de potassium et hypertension artérielle évoquant une sécrétion excessive de stéroïdes surrénaliens :
  - **hyperaldostéronismes secondaires** à l'activation du système rénine-angiotensine : HTA maligne, sténose unilatérale de l'artère rénale, tumeur à rénine (rare) ;

- **hyperaldostéronisme primitif** lié à l'excès de production d'un minéralocorticoïde qui est l'aldostérone dans 90 % des cas. Il s'agit d'un adénome de la surrénale dans 2/3 des cas ou d'une hyperplasie bilatérale. L'HTA est dite volo-dépendante et la rénine est basse ;
- **hyper-minéralocorticismes sans hyperaldostéronisme** : syndromes adrénogénitaux (hypersécrétion de désoxycorticostérone),syndromes de Cushing (notamment paranéoplasiques) et déficit en 11β-hydroxylase (= syndrome d'excès apparent de minéralocorticoïdes) soit génétique soit acquis (inhibiteur comme l'acide glycérrhétinique contenu dans la réglisse ou le zan) ;
- syndrome de Liddle ou pseudo-hyperaldostéronisme (mutation activatrice du canal épithélial sodique de la cellule du tubule collecteur, mimant une hyperactivité de l'aldostérone).

• Hypokaliémie avec fuite urinaire de potassium et pression artérielle normale ou basse :
  - **diurétiques thiazidiques et de l'anse**, responsables d'un effet kaliurétique par :
    • l'inhibition directe de la réabsorption du potassium (diurétiques de l'anse),
    • l'augmentation du débit tubulaire distal de sodium,
    • l'hypomagnésémie associée,
    • l'induction d'un hyperaldostéronisme secondaire à la déplétion volémique,
    • l'alcalose métabolique de contraction ;
  - néphropathies avec perte de sel (néphropathies interstitielles chroniques, syndrome de Bartter, de Gitelman, hypercalcémie) ;
  - hypomagnésémies associées à des tubulopathies toxiques : amphotéricine B, aminosides, cisplatine.

D. Démarche diagnostique

• Elle est indiquée dans l'arbre décisionnel (figure 3).
• Schématiquement, après avoir écarté une hypokaliémie liée à une redistribution du potassium entre les compartiments extra et intracellulaires, on s'interroge sur le comportement rénal du potassium.
• Face à une kaliurèse basse, la réponse rénale est considérée adaptée et le diagnostic s'oriente vers des pertes extra-rénales notamment digestives.
• Au contraire si la kaliurèse est maintenue, la réponse rénale est inadaptée. On distingue alors deux situations :
  - la présence d'une hypertension artérielle orientant vers des causes endocriniennes de l'hypokaliémie. Le dosage de la rénine (ou de l'activité rénine plasmatique) permet alors de distinguer un certain nombre d'étiologies ;
  - l'absence d'hypertension artérielle indique une fuite rénale de potassium liée à une néphropathie, à la prise de diurétiques voire à une anomalie génétique mimant la prise chronique de diurétiques thiazidiques (= syndrome de Gitelman) ou de l'anse (= syndrome de Bartter). Si la chlorurie est basse, une perte extrarénale de chlore est alors associée et la perte rénale de potassium est liée à l'alcalose métabolique secondaire à la perte de Cl^-.

Kaliémie < 3,5 mEq/L

1. Redistribution ?
Insuline
Stimulation ß2 adrénergique
Alcalose
Régénération cellulaire rapide (B12, G-CSF)
Paralysie familliale

2. Comportement rénal ?

Approprié
UKV < 20 mmol/24 h

Inapproprié
UKV > 20 mmol/24 h
= pertes rénales

Pertes extrarénales
carence d'apports (rare)
diarrhées, laxatifs
tumeur villeuse, fistule digestive
hypersudation majeure
ou Pertes rénales
antérieures (diurétiques)

HYPERTENSION
Rénine basse
hyperaldo (aldo élevée)
réglisse (aldo basse)
AME (aldo basse)
Liddle (aldo basse)
Rénine haute
HTA rénovasculaire
infarctus rénal segmentaire
tumeur à rénine
HTA maligne
Rénine variable
Cushing

PA NORMALE OU BASSE
Acidose métabolique
acidocétose
acidose tubulaire
Alcalose métabolique
• Clu < 10 mmol/l :
pertes extrarénales de chlore
vomissements
diarrhées chroniques « à chlore »
mucoviscidose
• Clu > 20 mmol/l :
pertes rénales de chlore
diurétiques
Bartter, Gitelman
hypomagnésémies
toxiques branche large
déplétion potassique majeure...

Figure 3. Arbre diagnostique des hypokaliémies

E. Traitement

- Le traitement de l'hypokaliémie est avant tout étiologique. La prise en charge symptomatique impose d'apprécier en premier lieu le retentissement de l'hypokaliémie en particulier sur le myocarde (ECG).
- Pour corriger une hypokaliémie modérée sans signe ECG, une **supplémentation potassique** orale est en règle suffisante :
  - aliments riches en potassium (fruits frais et secs, légumes, viandes, chocolat) ;
  - prise de divers sels de potassium, le plus utilisé étant le chlorure de potassium sous forme de sirop ou de microcapsules à libération prolongée (KALEORID®, DIFFU-K®).
- En cas d'hypokaliémie sévère ou compliquée de troubles cardiaques, l'objectif est de rétablir rapidement une kaliémie supérieure à 3 mmol/L et la voie intraveineuse est alors recommandée. Le chlorure de potassium peut être administré par voie veineuse. **Le débit de perfusion ne doit pas dépasser 1,5 g par heure** sous surveillance répétée de la kaliémie, du rythme cardiaque et de la veine perfusée en raison de la veinotoxicité du KCl.

FICHE FLASH : HYPERKALIÉMIE

A) Définition

Kaliémie > à 5,0 mmol/L.

B) Symptômes

- Signes électrocardiographiques :
  - trouble de la repolarisation (ondes T amples et pointues)
  - troubles de la conduction auriculaire et ventriculaire (élargissement QRS)
  - tachycardie et fibrillation ventriculaire (formes sévères)
- Signes neuromusculaires :

Paresthésies, faiblesse musculaire, paralysie membres inférieurs

C) Étiologies

Excès d'apport (++ si insuffisance rénale)	Apport en chlorure de potassium PO (++)
Hyperkaliémie de transfert	1) Acidose métabolique (++) 2) Catabolisme cellulaire (lyse cellulaire) : a. rhabdomyolyse et écrasement musculaire b. brûlures étendues, hémolyse massive c. lyse tumorale spontanée ou au cours d'une chimiothérapie d. syndrome de revascularisation post-opératoire e. hémorragie digestive sévère f. hypothermie 3) Exercice physique intense 4) Causes médicamenteuses (++) : ß-bloquants, intoxication digitalique
Réduction de l'excrétion rénale (± résistance à l'action de l'aldostérone)	1) Insuffisance rénale aiguë et chronique (++) 2) Déficit en minéralocorticoïdes a. insuffisance surrénalienne b. hyporéninisme-hypoaldostéronisme (diabète) 3) Causes iatrogènes (les plus fréquentes) ++ : a. antialdostérone (spironolactone) ou modamide b. IEC – ARA2 c. anti-inflammatoires non stéroïdiens d. cyclosporine A, Tacrolimus e. héparine, héparine de bas poids moléculaire

D) Traitement

1) MOYENS

- Antagoniste membranaire : Sels de Calcium IV (10 à 30 ml), sauf si digitaliques
- Transfert du K vers le compartiment intracellulaire :
  - alcalinisation (Bicarb de Na, 14 g ‰, 42 g ‰ ou 84 g ‰) sauf si OAP
  - insuline-Glucose (ex 500 ml de G30 % + 30 U d'insuline rapide sur 1 h)
  - agents ß-adrénergiques (salbutamol) peu utilisé = risque arythmogène)
- Élimination de la surcharge potassique :
  - diurétiques de l'anse (furosémide, bumétamide) : si œdème pulmonaire
  - résines échangeuses d'ions (KAYEXALATE®) – PO ou lavement
  - épuration extrarénale par hémodialyse

2) INDICATIONS

- Dépend de la sévérité de l'hyperkaliémie (ECG ++)
- Si kaliémie > 7 mmol/L et/ou signes ECG = urgence absolue

FICHE FLASH : HYPOKALIÉMIE

A) Définition

Kaliémie < à 3,5 mmol/L.

B) Symptômes

1. SIGNES CARDIAQUES

Signes ECG
1. Allongement de PR
2. Sous-décalage du segment ST
3. Inversion de l'onde T
4. Apparition de l'onde U
5. Troubles du rythme
a. Arythmie supraventriculaire
b. Torsade de pointe
c. Fibrillation ventriculaire

Facteurs aggravants
Cardiopathie ischémique sous-jacente
HVG
Hypercalcémie
Digitalique ou anti-arythmiques
Hypomagnésémie.

2. SIGNES MUSCULAIRES

- Crampes, myalgies.
- Faiblesse musculaire voire paralysie (membres inférieurs puis progression ascendante)
- Rhabdomyolyse (déplétion potassique sévère).

3. SIGNES DIGESTIFS (CONSTIPATION, ILÉUS PARALYTIQUE...)

4. SIGNES RÉNAUX (HYPOKALIÉMIE CHRONIQUE)

- Syndrome polyuro-polydipsique (résistance tubulaire à l'ADH).
- Alcalose métabolique.
- Néphropathie interstitielle chronique (long terme).

C) Étiologies

1. Carence d'apport	• Anorexie mentale, vomissements, nutrition artificielle exclusive
2. Transfert excessif du compartiment extracellulaire vers le compartiment intracellulaire	• Alcalose métabolique ou respiratoire • Insuline (traitement acido-cétose diabétique) • Agents ß-adrénergiques : – *endogènes* (stress, phéochromocytome) – *exogènes* (salbutamol, dobutamine) • Forte stimulation de l'hématopoïèse : – traitement par acide folique ou vit B12 ; anémie mégaloblastique – leucémies aiguës ; traitement par G-CSF. • Paralysie périodique familiale, thyrotoxicose
3. Augmentation des pertes de potassium	• Pertes d'origine digestive : Kaliurèse < 20 mmol/L – diarrhées aiguës ou chroniques (++) – fistules digestives – vomissements abondants (alcalose métabolique associée) • Pertes d'origine rénale : kaliurèse > 20 mmol/L – Avec HTA : o Hyperaldostéronismes II : HTA maligne, Sténose artère rénale o Hyperaldostéronismes I : hyper-minéralocorticismes sans hyperaldostéronisme : syndromes adrénogénitaux, Cushing, déficits 11ß-hydroxylase (= syndromes EAM) génétiques ou acquis (réglisse, zan) o Syndrome de Liddle – Sans HTA o Diurétiques thiazidiques et de l'anse (++) o N avec perte de sel (NIC, syndrome de Bartter, de Gitelman, hypercalcémie) o Hypomagnésémies des tubulopathies toxiques (amphotéricine B, aminosides, cisplatine)

EAM = excès apparent de minéralocorticoïdes, NIC = néphropathie interstitielle chronique

D) Traitement

- Supplémentation potassique orale en règle suffisante (Aliments, KCl PO)
- Si hypokaliémie sévère (troubles cardiaques ou neuromusculaires), rétablir kaliémie > 3 mmol/L (voie intraveineuse).
- 0,5 à 1,5 g par heure : surveillance répétée kaliémie, rythme cardiaque et veine perfusée (veinotoxicité).

CHAPITRE 4 ➤ LES DIURÉTIQUES

Question 176. Module 11

OBJECTIFS

- Connaître les différentes classes de diurétiques et leurs modes d'action.
- Connaître les indications et les contre-indications des traitements diurétiques.
- Savoir prescrire et surveiller un traitement diurétique.
- Connaître les principales complications des traitements diurétiques.

I. INTRODUCTION

- Les diurétiques ont en commun la propriété **d'augmenter l'élimination du sodium et de l'eau** par le rein. Ils exercent cet effet par une inhibition de la réabsorption rénale du sodium.
- Cette capacité des diurétiques à négativer la balance hydro-sodée explique qu'ils soient utilisés dans le traitement des **états œdémateux** et de l'hypertension artérielle.

II. CLASSIFICATION DES DIURÉTIQUES

Il existe quatre classes de diurétiques, qui se distinguent par leur site d'action :

- **Les diurétiques proximaux :** ce sont les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (acétazolamide) et les substances osmotiques (Mannitol). Ils ne sont pas utilisés dans le traitement des syndromes œdémateux d'origine rénale, ni dans le traitement de l'HTA.
- **Les diurétiques de l'anse :** furosémide (Lasilix®), bumétanide (Burinex®), pirétanide (Eurelix®) ; ils inhibent la réabsorption de sodium dans la branche ascendante de l'anse de Henle.
- **Les diurétiques thiazidiques :** ce sont des dérivés du benzothiazide, et sont donc des sulfamidés : hydrochrothiazide (Esidrex®), chlortalidone (Hygroton®), indapamide (Fludex®). Ils inhibent la réabsorption de sodium sur la partie proximale du tube distal, au niveau du segment de dilution.
- **Les diurétiques du tube collecteur cortical :** ils regroupent l'amiloride (Modamide®) et les antialdostérones, spironolactone (Aldactone®), éphérènone (Inuspra®) ; ils ont en commun la capacité de s'opposer à l'échange Na/K.

III. MODE D'ACTION DES DIURÉTIQUES

A. Mécanismes de transport du Na

- Toutes les cellules qui transportent le sodium possèdent des **pompes Na-K ATPase** dépendantes sur leur membrane baso-latérale. Ces pompes sont indispensables au transport du sodium. Leurs fonctions sont résumées dans la figure 1.

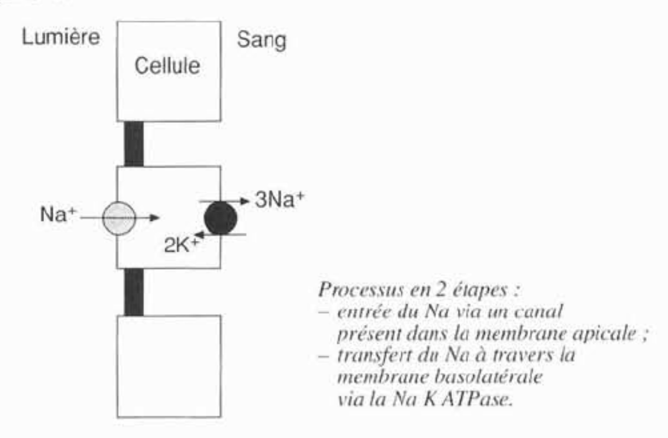


Figure 1. Mécanismes de réabsorption du Na dans le tubule rénal

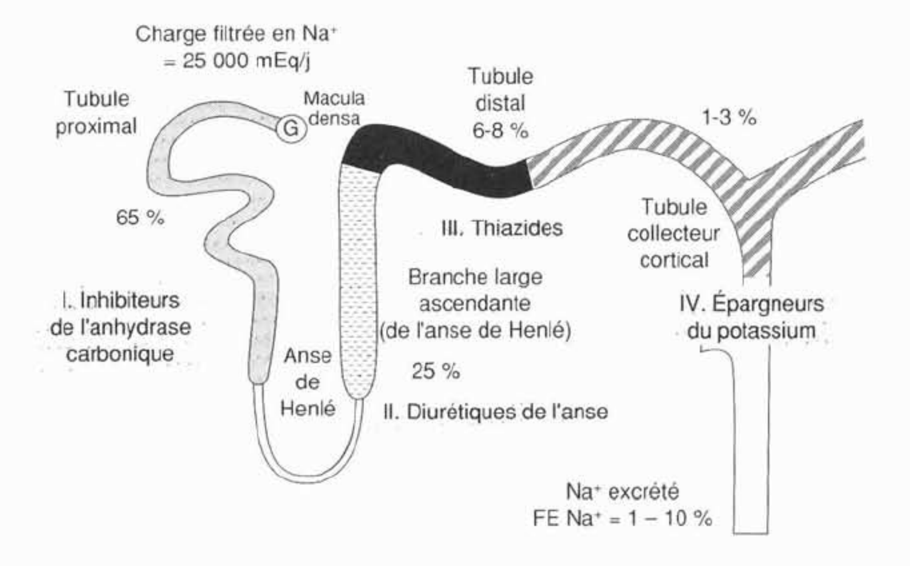
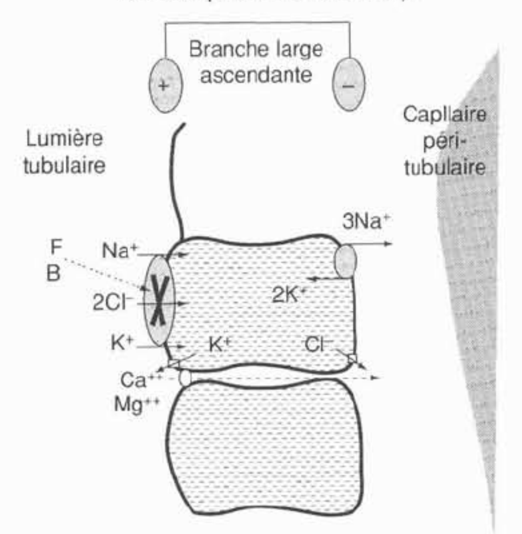


Figure 2. Site d'action des diurétiques

- Chaque segment du néphron a un **mécanisme d'entrée du sodium unique** et la possibilité d'inhiber spécifiquement cette étape différencie les différentes classes de diurétiques (figure 2).
- La plus grande partie du Na filtré est réabsorbée au niveau du tube contourné proximal (TCP) (60-65 %) et de l'anse de Henle (20 %).

B. Mode d'action des diurétiques de l'anse (figure 3)

- L'entrée du NaCl filtré dans les cellules du segment ascendant de l'anse de Henle est médiée par un **co-transporteur Na-K-2Cl** situé sur la membrane apicale de la cellule. L'énergie pour ce transfert est fournie par le gradient électrochimique favorable de sodium (faible concentration intracellulaire, électronégativité de la cellule).
- **Les diurétiques de l'anse inhibent directement la réabsorption de Na, K, Cl par compétition avec le site Cl du co-transporteur.** Ils permettent ainsi une excrétion de **20 à 25 %** de la quantité de Na filtré (= fraction d'excrétion du Na).
- Ces diurétiques ont également une action importante sur l'élimination du **calcium** (l'inhibition de la réabsorption de NaCl entraîne l'inhibition de la réabsorption du calcium).



Diurétiques de l'anse, Furosémide (F), Bumétanide (B) :
– agissent au pôle luminal de la cellule tubulaire ;
– inhibent le co-transporteur Na-K-2Cl ;
– provoquent la chute du gradient électrique transépithélial → arrêt de la réabsorption paracellulaire des cations divalents (Ca, Mg).

Figure 3. Mode d'action des diurétiques de l'anse

C. Mode d'action des diurétiques thiazidiques (figure 4)

- Au niveau du tube distal l'entrée dans la cellule du sodium filtré est médiée par un **co-transporteur NaCl** situé sur la membrane apicale.
- **Les diurétiques thiazidiques inhibent directement la réabsorption de NaCl par compétition avec le site Cl du co-transporteur**. Ils stimulent indirectement la **réabsorption de calcium**.
- Leur effet est faible ; ils permettent une excrétion de **5 à 10 %** du sodium filtré.

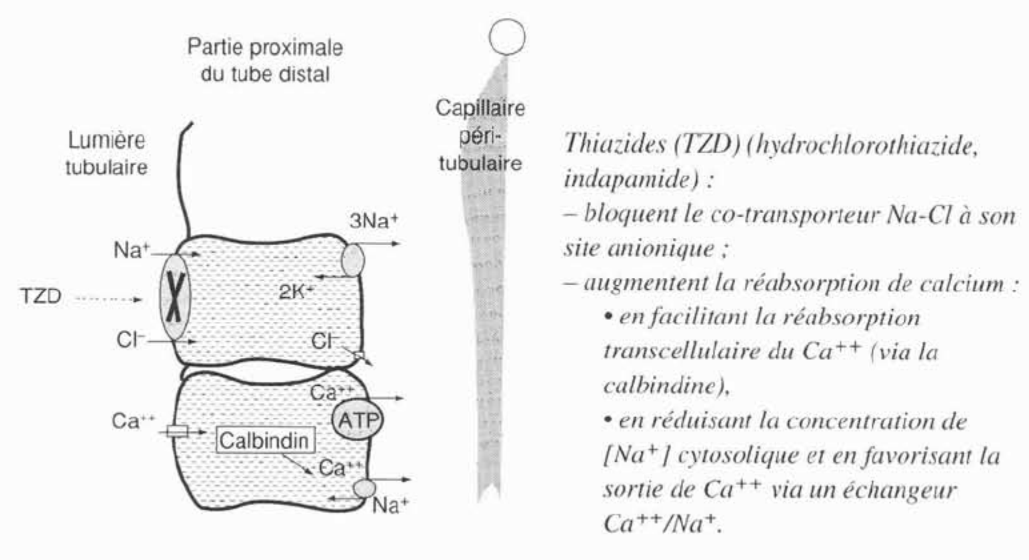


Figure 4. Mode d'action des thiazides

D. Mode d'action des diurétiques épargnant de potassium (figure 5)

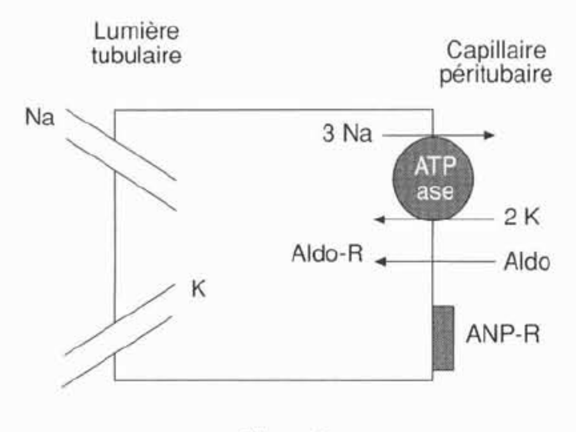


Figure 5.

Ils interviennent sur la partie corticale du tube collecteur.

- L'entrée du sodium filtré dans ces cellules est médiée par la présence d'un **canal épithélial sodique (ENaC)** sur la membrane apicale L'énergie est fournie par le gradient favorable de Na. Le Na réabsorbé est ensuite excrété de la cellule par une pompe Na-K ATPase dépendante sur la membrane baso-latérale.
- L'**aldostérone** augmente le nombre de canaux sodés et de pompes Na-K ATPase dépendantes.
- **Les diurétiques épargnant le K (amiloride) inhibent directement les canaux sodés tandis que la spironolactone ou l'éphérénone s'oppose à l'action de l'aldostérone**.
- L'effet natriurétique de ces substances est faible, entraînant une excrétion de **1 à 3 %** du sodium filtré. Ils sont surtout utilisés en combinaison avec les thiazidiques pour prévenir la fuite urinaire de K.

IV. CONSÉQUENCES DE L'ADMINISTRATION DES DIURÉTIQUES

- La prise de **furosémide** s'accompagne d'une **importante natriurèse** au cours des **6 heures** qui suivent son administration ; au cours des 18 h suivantes la natriurèse est très faible à cause de l'hypovolémie et de la stimulation des mécanismes de rétention sodée qui y sont associés.
- L'**effet immédiat** des diurétiques est une réduction du volume plasmatique ; cette réduction entraîne une baisse du débit cardiaque qui n'est qu'incomplètement compensée par une élévation de la résistance périphérique totale. De ce fait l'administration aiguë de diurétiques a un **effet anti-hypertenseur**.
- Les **mécanismes compensateurs** anti-natriurétiques après déplétion sodée sont l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone et l'activation du système sympathique. L'angiotensine II, l'aldostérone et la noradrénaline stimulent la réabsorption tubulaire du sodium.
- L'effet de l'**administration chronique** de diurétiques est plus discuté. La volémie reste abaissée, moins cependant que lors de l'administration aiguë ; l'arrêt du traitement s'accompagne d'une remontée de la volémie.

Il est important de bien comprendre que la prise de diurétiques permet l'instauration d'un nouvel équilibre de la balance sodée. Après les premières prises de diurétiques, la natriurèse augmente, la balance sodée se négative, une hypovolémie s'installe ; secondairement un nouvel équilibre apparaît, la natriurèse est égale aux apports, la poursuite du diurétique permet de maintenir l'hypovolémie. Le maintien de ce nouvel équilibre impose que la posologie de diurétiques et que les apports sodés soient constants.

- Pour induire une **balance sodée négative** il est donc nécessaire que :
  - les apports sodés soient faibles ce qui minimise la rétention sodée une fois l'activité du diurétique terminée ;
  - le diurétique ait une longue durée d'action ;
  - la dose de diurétique soit suffisante pour induire une diurèse initiale responsable d'une hypovolémie.
- Il existe des **mécanismes de « résistance »**, notamment après prise chronique de diurétiques de l'anse (la grande quantité de sodium délivrée en aval de l'anse induit une hypertrophie des cellules tubulaires distales et une augmentation de leur activité Na-K-ATPase).

V. INDICATIONS DU TRAITEMENT DIURÉTIQUE

A. Insuffisance cardiaque

- Le traitement de la rétention hydrosodée de l'insuffisance cardiaque fait appel à un **diurétique de l'anse** auquel peut être associé un **thiazidique** en cas d'œdèmes réfractaires.

- L'effet bénéfique des diurétiques a été renforcé par la démonstration que la **spironolactone** à la dose de 25-50 mg/jour améliore la survie des patients ayant une insuffisance cardiaque évoluée. Cet effet est probablement lié aux propriétés d'épargne potassique et anti-fibrosante de la spironolactone. L'éphérénone, récemment introduite, permettrait des bénéfices analogues avec des effets secondaires (gynécomastie, impuissance...) moindres.

B. Hypertension artérielle

- L'efficacité des diurétiques pour prévenir les complications cardiaques et vasculaires de l'HTA a été parfaitement démontrée par de multiples essais de prévention. Les **thiazidiques** figurent au rang des quatre classes médicamenteuses recommandées (ANAES, grade A) pour une utilisation en première intention dans l'HTA commune.
- Les diurétiques sont particulièrement efficaces chez les sujets de **race noire** et chez les **personnes âgées.**
- Pour traiter l'HTA, la posologie d'hydrochlorothiazide préconisée est de 12,5 à 25 mg/jour. Il est nécessaire de surveiller la **kaliémie**. Les associations préférentielles sont les diurétiques épargneurs de potassium et les bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (IEC ou ARA2).
- Cas particuliers :
  - en cas d'**hyperaldostéronisme primaire** non chirurgical, la spironolactone est le traitement logique de l'hypertension ;
  - en cas d'**insuffisance rénale chronique**, les thiazidiques sont peu efficaces, et les épargneurs de potassium sont dangereux (hyperkaliémie). Les diurétiques de l'anse sont les seuls utilisés, à doses adaptées selon le degré d'insuffisance rénale (furosémide : 40 à 500 mg/jour).

C. Autres indications

1. ÉTATS DE RÉTENTION SODÉE

- Décompensation œdémato-ascitique du cirrhotique.
- Syndrome néphrotique.
- Sont utilisés préférentiellement les **diurétiques de l'anse** auquel peut être associée la **spironolactone**.

2. HYPERCALCÉMIE MAJEURE

- Indication actuellement **rare** du furosémide.
- Nécessité d'une réhydratation parfaite et d'une surveillance clinique et biologique très attentive (la diurèse induite doit être très abondante pour que le traitement soit efficace).

3. LITHIASE URINAIRE RÉCIDIVANTE AVEC HYPERCALCIURIE IDIOPATHIQUE

- Les **diurétiques thiazidiques** augmentent la réabsorption rénale de calcium et sont donc hypocalciuriants.

4. GLAUCOME

- L'acétazolamide est largement utilisé dans le traitement du glaucome chronique.

VI. EFFETS SECONDAIRES DU TRAITEMENT DIURÉTIQUE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ils sont liés à leur mode d'action et sont résumés dans le tableau 1.

Tableau 1. Complications des diurétiques

• Déplétion volémique (tous)
• Hypokaliémie (ACTZ, DA, TZD)
• Hyperkaliémie (DEK^+)
• Alcalose métabolique (TZD et DA)
• Acidose métabolique (ACTZ et DEK^+)
• Hyponatrémie (TZD)
• Hyperuricémie (DA, TZD)

ACTZ : acétazolamide ; DA : diurétiques de l'anse ; TZD : thiazides ;
DEK^+ = diurétiques épargneurs de potassium

A. Accidents hydroélectrolytiques

1. HYPOKALIÉMIE

- L'effet hypokaliémiant est surtout observé avec les diurétiques proximaux, les **diurétiques de l'anse** et à un moindre degré les **thiazidiques**. Sous traitement par les thiazidiques la kaliémie ne s'abaisse que discrètement.
- Les sujets exposés au risque d'hypokaliémie sont ceux **dont les apports sodés sont élevés** (échanges Na-K dans le tube collecteur) et présentant un hyperaldostéronisme (primaire ou secondaire).
- La **mesure de la kaliémie est indispensable** avant tout traitement puis régulièrement au cours du suivi. Une kaliémie égale ou inférieure à 3,6 mEq/L impose une compensation (aliments riches en K) et surtout l'adjonction d'un diurétique épargnant le potassium.

2. DÉSHYDRATATION ET HYPONATRÉMIE

- L'**hyponatrémie** est le plus souvent liée à l'utilisation de **diurétiques thiazidiques** chez le sujet âgé, ayant une prise de boissons trop abondante, en régime désodé et/ou une autre cause d'hyponatrémie associée (insuffisance cardiaque, cirrhose, hypothyroïdie). Enfin, elle peut être favorisée par la diarrhée, un syndrome infectieux et les fortes chaleurs.
- Une **insuffisance rénale fonctionnelle** peut se développer. De plus l'adjonction d'un IEC ou d'ARA2 peut chez un patient déshydraté être à l'origine d'une baisse importante de la filtration glomérulaire.

3. HYPERKALIÉMIE

Plusieurs facteurs augmentent le risque d'hyperkaliémie lors de la prise de diurétiques épargneurs de potassium :

- l'**insuffisance rénale** ;
- la **néphropathie diabétique** ;
- l'administration simultanée d'un **IEC ou d'ARA2** ;
- la prise d'**AINS** ;
- une **supplémentation potassique**.

4. HYPOMAGNÉSÉMIE

Elle s'observe essentiellement sous diurétiques de l'anse, et à un moindre degré après prise de thiazidiques.

B. Effets métaboliques

- Augmentation du taux des triglycérides et du cholestérol, modérée et transitoire.
- **Hyperuricémie** : toute thérapeutique diurétique (en dehors de la spironolactone) s'accompagne d'une élévation de l'uricémie. L'hyperuricémie au long cours s'accompagne rarement de crises de goutte ; elle n'est pas un facteur de risque vasculaire.

C. Autres effets secondaires

- La tolérance générale des diurétiques est en règle excellente.
- Cependant ont été décrits :
  - accidents allergiques sous thiazidiques ;
  - gynécomastie chez l'homme et troubles menstruels chez la femme sous spironolactone.
- Enfin les diurétiques diminuent la clairance du lithium ce qui nécessite un contrôle de son taux plasmatique.

D. Diurétiques et insuffisance rénale

- Les diurétiques thiazidiques perdent leur efficacité en cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/mn).
- Les diurétiques distaux exposent au risque d'hyperkaliémie grave et sont contre-indiqués dans l'insuffisance rénale sévère.
- **Seuls les diurétiques de l'anse conservent leur efficacité** et sont licites chez un patient ayant une insuffisance rénale sévère (< 30 ml/mn de clairance). Il peut être nécessaire d'utiliser une forte posologie de furosémide pour obtenir un accroissement de la natriurèse.

FICHE FLASH

Points forts à retenir de la question « Diurétiques »

Diurétiques	Site d'action	Mode d'action	FE Na	Effets secondaires	Indications
Acétazolamide	Tubule Proximal	Inhibiteur de l'anhydrase carbonique	Faible	Hypokaliémie, acidose métabolique	Glaucome Alcalose métabolique de reventilation
Diurétiques de l'anse (furosémide, bumétamide)	Anse large ascendante	Inhibe le co-transport Na-K-2Cl	20-25 %	Hypokaliémie Hyperuricémie hypomagnésémie	Syndromes œdémateux HTA (si IR)
Thiazidiques (hydrochlorothiazide, indapamide)	Tube distal	Inhibe le co-transport Na-Cl	5-10 %	Hypokaliémie Hyponatrémie hyperuricémie	HTA (sans IR) Sd œdémateux : potentialise effets des diurétiques de l'anse
Épargneurs de potassium	Tube collecteur cortical	Effet antialdostérone Blocage du canal épithélial sodique	1-3 %	Hyperkaliémie Acidose métabolique Gynécomastie (spironolactone)	Sd œdémateux (avec hyperaldostéronisme secondaire)

FE Na = fraction excrétée de sodium
IR = insuffisance rénale

Question 219. Module 11

OBJECTIFS

Acidoses

- Savoir définir l'acidose, son caractère métabolique ou ventilatoire, et son caractère isolé ou mixte, aigu ou chronique.
- Savoir conduire le diagnostic étiologique d'une acidose métabolique.
- Connaître les principales causes d'acidose métabolique, leurs caractéristiques diagnostiques et savoir appliquer la conduite thérapeutique en urgence.

Alcaloses

- Savoir définir l'alcalose métabolique et établir son caractère isolé ou mixte.
- Savoir conduire le diagnostic étiologique d'une alcalose métabolique.
- Connaître les principales causes d'alcalose métabolique et leurs caractéristiques diagnostiques.

I. GAZ DU SANG ARTÉRIEL ET INTERPRÉTATION

A. Mesure du pH

- Sang prélevé sans air dans une seringue héparinisée.
- Gaz du sang prélevés sur une artère *plutôt qu'une veine pour mesurer le pH extra-cellulaire et l'oxygénation artérielle* :

Tableau 1. Valeurs normales des variables de l'équilibre acido-basique

	pH	*H^+ (mmol/L)*	PCO_2 (mmHg)	HCO_3^- (mmol/L)
Artériel	7,38 - 7,42	*37 - 43*	36 - 44	22 - 26
Veineux	7,32 - 7,38	*42 - 48*	42 - 50	23 - 27

B. Interprétation de la gazométrie

1. ACIDOSE OU ALCALOSE ?

- Acidémie (ou acidose décompensée) : pH sanguin < 7,38 (augmentation de H^+).
- Alcalémie (ou alcalose décompensée) : pH sanguin > 7,42 (baisse de H^+).

Les variations de H^+ (donc de pH) sont induites par des altérations de la PCO_2 (régulée par la ventilation) ou de la concentration plasmatique de HCO_3^- (régulée par le rein).

2. MÉTABOLIQUE OU RESPIRATOIRE ?

- Anomalies primitives de la PCO_2 : acidose (PCO_2 élevée) ou alcalose (PCO_2 basse) dites « respiratoires ».
- Anomalies primitives de HCO_3^- : acidose ([HCO_3^-] basse) ou alcalose ([HCO_3^-] élevée) dites « métaboliques ».

3. RÉPONSES COMPENSATRICES RÉNALES OU RESPIRATOIRES

Le pH dépend du rapport HCO_3^-/PCO_2 :

- baisse de HCO_3^- si acidose métabolique → hyperventilation compensatrice et diminution de la PCO_2 ;
- augmentation de PCO_2 si acidose respiratoire → génération compensatrice de HCO_3^- par le rein ;
- augmentation de HCO_3^- si alcalose métabolique → hypoventilation compensatrice et augmentation de la PCO_2 ;
- diminution de la PCO_2 si alcalose respiratoire → diminution compensatrice de HCO_3^-.

Tableau 2. Désordres acido-basique simples (anomalie primitive en gras)

	pH	HCO_3^-	PCO_2
Acidose métabolique	↓	↓	↓
Alcalose métabolique	↑	↑	↑
Acidose respiratoire	↓	↑	↑
Alcalose respiratoire	↑	↓	↓

II. ACIDOSES MÉTABOLIQUES

A. Diagnostic des acidoses métaboliques

La présence d'une acidose métabolique peut être suspectée devant :

- un **contexte évocateur** : insuffisance rénale, diarrhée sévère, etc. ;
- des **anomalies biochimiques** : baisse des bicarbonates plasmatiques ;
- parfois des manifestations cliniques :
  - si aiguë sévère : le plus souvent simple hyperventilation, détresse respiratoire, bas débit cardiaque, coma,
  - si chronique : lithiases et néphrocalcinose, amyotrophie, retard de croissance, ostéomalacie, fractures pathologiques.

1. PREMIÈRE ÉTAPE : AFFIRMER L'ACIDOSE MÉTABOLIQUE

Acidose = pH sanguin artériel < 7,38 ***(ou veineux < 7,32)***
Métabolique = HCO_3^- < 22 mmol/L (baisse secondaire de PCO_2 par compensation ventilatoire)

La réponse compensatrice peut être prédite :

- En cas d'acidose métabolique simple, la baisse de la $[HCO_3^-]$ entraîne une baisse prévisible de PCO_2. La baisse de $[HCO_3^-]$ (mmol/L) multipliée par 1,2 donne approximativement la baisse de PCO_2 (en mmHg).

  Δ PCO_2 (en mmHg) = Δ $[HCO_3^-]$ x 1,2.
- Si la PCO_2 est plus basse ou plus élevée que la valeur calculée, il faut suspecter un désordre acido-basique complexe, respectivement une alcalose ou une acidose respiratoire associée.

2. DEUXIÈME ÉTAPE : DÉTERMINER LE TROU ANIONIQUE PLASMATIQUE

- La somme des cations (charges positives) et des anions (charges négatives) est égale dans le sang (principe de l'électroneutralité).
- Il existe normalement plus d'anions indosés (protéines plasmatiques, et dans une moindre mesure phosphates, sulfates et autres anions organiques) que de cations indosés (calcium et le magnésium) dans le plasma.
- Cette différence correspond au trou anionique :

  TA = $[Na^+]$ – $[Cl^-+HCO_3^-]$ = 12 +/- 4 mmol/L

Un **TA > 16 mmol/L** est considéré comme **élevé** et traduit la rétention d'anions indosés.

- Acidose avec **trou anionique normal** : perte rénale ou digestive de HCO_3^- ➡ baisse du HCO_3^- compensée par une augmentation proportionnelle du Cl^- ➡ **acidose métabolique hyperchlorémique**.
- Acidose avec **trou anionique élevé** : addition d'un acide autre que HCl ➡ augmentation du TA car la baisse de $[HCO_3^-]$ remplacée par un anion non mesuré (par exemple le lactate).

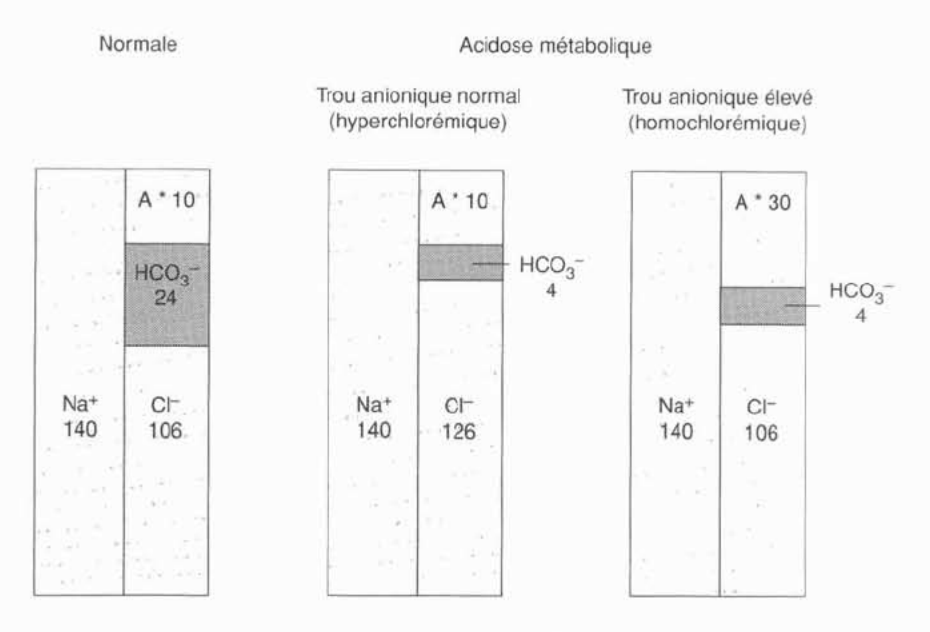


Figure 1. Le trou anionique

B. Diagnostic physiopathologique et étiologique des acidoses métaboliques

Tableau 3. Principales causes d'acidose métabolique selon le mécanisme

Mécanisme	Trou anionique augmenté	Trou anionique normal
Accumulation aiguë d'acide	**Acidose lactique** **Acidocétose** Intoxication acide exogène (salicylate, éthylène glycol, méthanol)	
Perte de bicarbonate		• **Diarrhées** • Anastomoses urétéro-intestinaux • Acidose tubulaire proximale (type 2)
Excrétion rénale d'acide diminuée	**Insuffisance rénale**	• Défaut de production de NH4+ : acidose tubulaire distale hyperkaliémique (type 4) : **hypoaldostéronisme** • Défaut de sécrétion des ions H^+ : Acidose tubulaire distale (type 1)

La principale voie d'élimination rénale des protons (H^+) est l'excrétion urinaire d'ammoniaque (NH_4^+). En cas d'acidose à trou anionique normal, la réponse rénale peut être évaluée par le calcul du trou anionique urinaire qui est le reflet de l'ammoniurie :

TAU : $U_{Na} + U_K - U_{Cl}$

TAU < 0 (= concentration de NH_4^+ urinaire élevée) = réponse rénale adaptée → origine extra-rénale de l'acidose.

TAU > 0 (= concentration de NH_4^+ urinaire basse) = réponse rénale inadaptée → origine tubulaire rénale

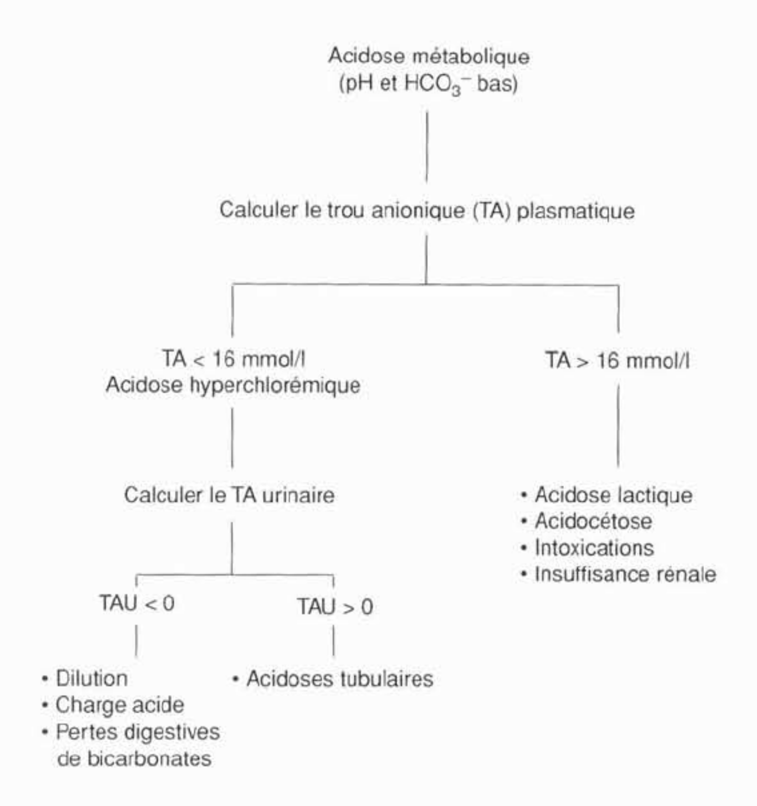


Figure 2. Conduite à tenir devant une acidose métabolique

1. ACIDOSES MÉTABOLIQUES AVEC TROU ANIONIQUE AUGMENTÉ

- Production endogène ou surcharge exogène aiguë d'H^+ avec un anion indosé.
- Défaut d'élimination des H^+ : insuffisance rénale chronique avancée.

Tableau 4. Acidoses métaboliques avec TA augmenté

Type	Causes	Anion indosé
Acidose lactique	• Hypoxie tissulaire **(choc)** • **Biguanides** • Insuffisance hépatocellulaire	• Lactate
Acidocétoses	• **Diabète** • Alcool • Jeûne	• β hydroxy-butyrate
Intoxications	• **Aspirine** • **Éthylène glycol** (antigel) • Méthanol	• Salicylates • Glyoxalate, oxalate • Formate
Insuffisance rénale		• Sulfates, phosphates, hippurate

2. ACIDOSES MÉTABOLIQUES AVEC TROU ANIONIQUE NORMAL (= ACIDOSES HYPERCHLORÉMIQUES)

Deux types de mécanismes :

- par perte de bicarbonate de sodium digestive (diarrhée) ou rénale (acidose tubulaire proximale) → trou anionique urinaire négatif ;
- par diminution de l'excrétion acide par le rein (acidose tubulaire distale sans insuffisance rénale sévère) → trou anionique urinaire positif.

Tableau 5. Mécanismes et causes des acidoses tubulaires

Acidose tubulaire	**Proximale (type 2)**	**Distale (type 1)**	**Distale hyperkaliémique (type 4)**
Défaut	*Réabsorption des HCO_3^-*	*Anomalie de la pompe à protons apicale*	*Hypoaldostéronisme*
Signes associés	Syndrome de Fanconi Ostéomalacie	Néphrocalcinose Ostéomalacie	
Causes	**Myélome** Cystinose Acetazolamide Ifosfamide	**Uropathie obstructive** **Sjögren**, Lupus Certaines hypercalciuries Drépanocytose Formes héréditaires	**Hyporéninisme et hypoaldostéronisme (diabète)** **IEC/ARA 2, AINS** **Spironolactone, Amiloride** **Insuffisance surrénale** Héparines Anticalcineurines Triméthoprime, Pentamidine
Fréquence chez l'adulte	Rare	Rare	**Fréquent**
Kaliémie	**Basse**, aggravée par l'apport d'alcalins	**Basse**, corrigée par l'apport d'alcalins	**Élevée**
pH urinaire	variable	> 5,5	< 5,5

C. Traitement des acidoses métaboliques

1. ACIDOSES MÉTABOLIQUES AIGUËS

- Urgence vitale si pH < 7,10 ou bicarbonatémie < 8 mmol/L : diminution des débits cardiaques et tissulaires, résistance aux catécholamine, arythmies ventriculaires, inhibition du métabolisme cellulaire, et coma.
- Moyens thérapeutiques disponibles :
  - recherche et traitement de la cause ;
  - élimination du CO_2 : correction d'un bas débit, ventilation artificielle ;
  - **alcalinisation** :
    - discutée dans les acidoses lactiques,
    - discutée dans les acidocétoses : insuline et réhydratation,
    - indispensableans les acidoses hyperchlorémiques ou associées à certaines intoxications : bicarbonate de sodium IV pour remonter rapidement le pH > 7,20 et la bicarbonatémie > 10 mmol/L :
    quantité HCO_3 (mmol) = Δ [HCO_3^-] x 0,5 x poids (en kg) ;

– épuration extra-rénale si insuffisance rénale organique associée (pour éviter une surcharge hydrosodée liée à la perfusion de bicarbonate de sodium).

2. ACIDOSES CHRONIQUES D'ORIGINE RÉNALE

Traitement nécessaire pour prévenir la fonte musculaire, la lithiase rénale ou la néphrocalcinose, la déminéralisation osseuse et chez l'enfant le retard de croissance.

- Acidose tubulaire proximale et acidose tubulaire distale de type 1 : sels alcalins (bicarbonate ou citrate) de sodium ou de potassium selon l'anomalie prédominante.
- Acidoses tubulaires hyperkaliémiques : résine échangeuse d'ion (Kayexalate®), furosémide (Lasilix®), et fludrocortisone en cas d'insuffisance surrénale.
- Insuffisance rénale : maintenir le taux de bicarbonate > 25 mmol/L par des apports de bicarbonate de sodium (1 à 6 g par jour en gélules).

POUR EN SAVOIR PLUS...

Le maintien de l'équilibre acido-basique est assuré par le rein par deux mécanismes : la réabsorption de HCO_3^- et l'excrétion d'ion H^+.

1. LE pH EST UNE FONCTION DU RAPPORT HCO_3^- / PCO_2 : ÉQUATION DE HENDERSON-HASSELBACH

Le diagnostic de l'équilibre acide-base est souvent enseigné à partir de l'équation de Henderson-Hasselbach qui nécessite le recours au pH (l'anti-logarithme de la concentration de H^+).

De nombreux cliniciens préfèrent utiliser l'équation simplifiée de Henderson qui permet de se passer des logarithmes et permet d'utiliser la PCO_2 non modifiée.

H^+ (nmol/L) = 24 x PCO_2 (mmHg)/ HCO_3^- (mmol/L)

La plupart des laboratoires rapportent les résultats sous forme de pH plutôt que de concentration en H^+. Il faut donc convertir les pH en H^+ mais c'est un faible prix pour éliminer les logarithmes.

Plutôt que de recourir à une table de conversion, on peut utiliser la relation inverse quasi linéaire entre H^+ et pH dans les valeurs physiologiques et pathologiques usuelles. Dans la fourchette de pH 7,25 à 7,50, une augmentation du pH de 0,01 unité représente une diminution de H^+ d'environ 1 nmol/L par rapport à la normale de 40 nmol/L. Par exemple, un pH de 7,25 représente une variation de 0,15 unité par rapport à 7,4 (normal). La concentration H^+ peut être calculée comme 40 + 15 soit 55 nmol/L.

La concentration de bicarbonate HCO_3^- peut être calculée à partir de l'équation de Henderson-Hasselbalch ou mieux, être mesurée directement par colorimétrie. Cette méthode mesure en réalité le CO_2 total et inclut ainsi le CO_2 dissout (égal à 0,03 x PCO_2) ce qui ajoute 1 à 2 mmol/L à la concentration de HCO_3^- dans les concentrations physiologiques. Les différences entre les valeurs mesurées et calculées de concentrations plasmatiques de bicarbonate sont habituellement modestes.

2. LA RÉPONSE COMPENSATRICE PEUT ÊTRE PRÉDITE

Par exemple, en cas d'acidose métabolique simple, la baisse de la $[HCO_3^-]$ entraîne une baisse relativement prévisible de PCO_2. La baisse de $[HCO_3^-]$ (mmol/L) multipliée par 1,2 donne approximativement la baisse de PCO_2 (en mmHg) :

Δ PCO_2 (en mmHg) = Δ $[HCO_3^-]$ x 1,2.

La compensation respiratoire peut prendre plusieurs heures et la réponse rénale encore plus longtemps ce qui nécessite le recours à des formules différentes pour l'adaptation aiguë et chronique. La réponse métabolique à une perturbation respiratoire aiguë est très minime, rarement plus de 3-4 mmol/L de HCO_3^-.

À l'exception de l'alcalose respiratoire chronique, la compensation n'est jamais complète.

Les relations entre le pH (ou H^+), PCO_2 et HCO_3^- peuvent être représentées sous forme de graphique avec les intervalles de confiance des compensations appropriées. Lorsque la réponse sort de ces intervalles de confiance, il existe un désordre acide-base complexe.

Par contre, la détermination in vitro du déficit ou excès de base, du pouvoir tampon et des bicarbonates « standard » n'apporte aucun élément diagnostique supplémentaire et ne seront pas discutés.

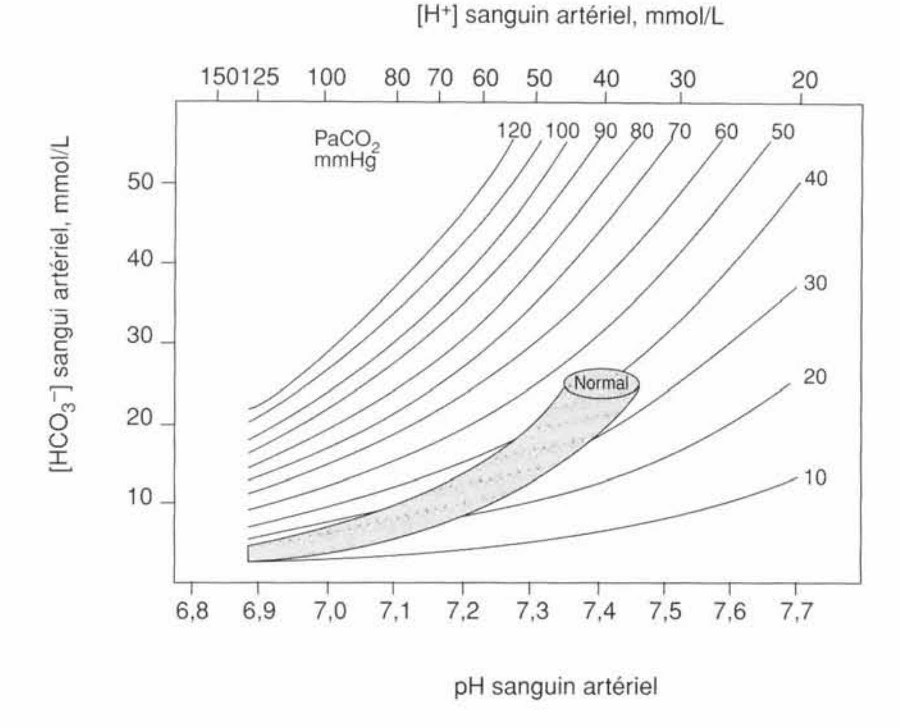


Figure 3. Intervalle de confiance de la compensation respiratoire au cours d'une acidose métabolique

3. TROU ANIONIQUE

Le TA doit être ajusté aux valeurs de l'albuminémie (réduction de 4 mmol/L du TA pour chaque 10 g/L en moins d'albuminémie).

Le TA élevé est utile au diagnostic différentiel d'une acidose métabolique mais il n'est pas toujours possible de caractériser les anions indosés, en particulier lorsque le TA n'est que modérément augmenté (< 20 mmol/L). Un TA normal n'exclut pas non plus totalement la présence d'un anion indosé (notamment lactate).

4. DÉSORDRES COMPLEXES

De façon non exceptionnelle, deux ou plusieurs perturbations peuvent coexister et améliorer ou aggraver l'équilibre acido-basique.

Outre l'histoire clinique orientant vers des anomalies acido-basiques multiples, d'autres indices orientent vers un désordre acido-basique complexe :

- *si la réponse compensatrice est en deçà ou au-delà des valeurs attendues (par le normogramme ou le calcul) ;*
- *si le pH est normal en présence d'une PCO_2 ou $[HCO_3^-]$ anormales ;*
- *si un trou anionique est présent même si pH, PCO_2 ou $[HCO_3^-]$ sont normaux (trop bonne compensation) ;*
- *si la compensation d'un désordre respiratoire aigu se traduit par une $[HCO_3^-]$ différente de plus de 3-4 mmol/L de la normale.*

Si la compensation ventilatoire est adéquate, la PCO_2 diminue d'environ 1,25 mmHg (0,16 kPa) pour chaque baisse de 1 mmol/L de la bicarbonatémie. Si la PCO_2 est significativement plus basse ou plus élevée que cette valeur, il faut alors

suspecter un trouble acido-basique complexe : respectivement une alcalose ou une acidose respiratoire associée.

5. LE TROU ANIONIQUE URINAIRE

Les causes de perte de bicarbonate peuvent être distinguées des causes non rénales par la mesure de l'ammoniurie. Au cours de l'acidose hyperchlorémique, une excrétion urinaire quotidienne d'ammonium inférieure à 1 mmol/kg est anormale et indique que le rein est la cause principale de cette anomalie. Si la mesure de l'ammoniurie n'est pas facilement disponible, celle-ci peut être estimée au lit du malade par le calcul du trou anionique urinaire :

$$TAU : U_{Na} + U_K - U_{Cl}$$

TAU > 0 (= concentration de $NH4^+$ urinaire basse) = origine tubulaire rénale

TAU < 0 (= concentration de $NH4^+$ urinaire élevée) = origine extra-rénale de l'acidose.

■ *Acidose métabolique avec TAU négatif*

Les principales causes sont :

- *les pertes gastro-intestinales de bicarbonates (++) : diarrhées, aspiration digestive basse ;*
- *l'administration de sels chlorés : acidose de dilution (rétention franche du chlore au cours d'une insuffisance cardiaque ou après l'administration rapide de solutés salés isotoniques par voie intraveineuse) ;*
- *l'administration de chlorure d'ammonium ou de sel chloré d'amino-acides en raison de leur métabolisme en HCl ;*
- *la génération de grandes quantités d'anions organiques : acidurie hippurique provenant du métabolisme du toluène (inhalation de colle) ou acidurie D-lactate dans le syndrome de l'anse intestinale borgne.*

■ *Acidoses métaboliques avec TAU positif (= acidoses tubulaires rénales)*

Les acidoses tubulaires rénales (ATR) définissent un groupe de maladies dans lesquelles l'élimination de la charge acide est altérée de façon disproportionnée à toute réduction de filtration glomérulaire.

Toutes ces affections sont caractérisées par une acidose métabolique hyperchlorémique à trou anionique normal. Les défauts spécifiques responsables de ces altérations de l'acidification engendrent trois syndromes distincts : acidose tubulaire proximale (type 2), acidose tubulaire distale classique (type 1) et acidose tubulaire distale hyperkaliémique (type 4).

6. ÉPURATION EXTRA-RÉNALE

Elle est nécessaire pour le traitement de l'acidose associée à certains cas d'insuffisance rénale ou cardiaque ou lors de certaines intoxications. L'épuration extra-rénale (par hémodialyse avec bain bicarbonaté ou mieux biofiltration) permet d'augmenter la concentration plasmatique de bicarbonate sans risque de surcompensation ou de surcharge hydrosodée. L'épuration extra-rénale permet aussi d'éliminer directement la charge acide exogène de certains toxiques ou de leurs métabolites.

7. CONTROVERSES QUANT AUX INDICATIONS DE L'ALCALINISATION

L'administration de bicarbonate de sodium dans le traitement des acidoses métaboliques par excès d'acides organiques (acidoses lactiques, acidocétoses) est controversée La controverse tient au fait que :

- *l'anion organique accumulé est rapidement oxydé en bicarbonate lorsque la cause de l'acidose est corrigée. L'alcalinisation supprime l'inhibition de la 6-phosphofructokinase, stimule la glycolyse et la production de lactate et des corps cétoniques ce qui peut s'avérer délétère en cas d'acidocétose ou d'acidose lactique ;*
- *le bicarbonate de sodium permet de corriger le pH plasmatique mais tend à augmenter la pCO_2 tissulaire et veineuse. Le CO_2 diffusant plus rapidement que les protons entraîne une acidose intracellulaire paradoxale potentiellement délétère ;*
- *les risques d'une « surcorrection » sont la survenue d'une alcalose métabolique « rebond », l'hypernatrémie et la surcharge hydrosodée chez des patients avec une insuffisance cardiaque ou rénale sous-jacente.*

III. ALCALOSES MÉTABOLIQUES

A. Introduction

- La **génération** d'une alcalose métabolique nécessite l'association de deux processus :
  - une augmentation de l'addition d'alcalins au liquide extra-cellulaire ;
  - une altération de l'excrétion rénale de bicarbonate (entretien ou maintien de l'alcalose).
- L'**entretien** d'une alcalose métabolique est favorisée par :
  - une diminution du débit de filtration glomérulaire ;
  - une augmentation de la réabsorption des bicarbonates ;
  - une contraction du volume circulant (absolu ou efficace) ;
  - une déplétion en chlore (++) ou en potassium.

B. Principales causes d'alcalose métabolique

1. ALCALOSE MÉTABOLIQUE DE CONTRACTION (DU VOLUME EXTRA-CELLULAIRE)

- Contraction volémique d'origine extra-rénale :
  - pertes digestives hautes (**vomissements, aspiration naso-gastrique**) ;
  - rare adénome villeux du rectum ou achlorhydrie congénitale.
- Perte en sel d'origine rénale :
  - surtout **diurétique** ;
  - tubulopathies congénitales : syndrome de Bartter et de Gitelman ;
  - hypomagnésémie, hypercalcémie ;
  - élimination urinaire d'anions non réabsorbables (hydroxybutyrate, carbenicillate).

2. ALCALOSE MÉTABOLIQUE AVEC EXPANSION VOLÉMIQUE, HYPERTENSION ARTÉRIELLE ET EXCÈS DE MINÉRALOCORTICOÏDES

- **Hyperaldostéronisme primaire** : HTA, aldostérone élevée, rénine basse :
  - **adénome de Conn** ;
  - **hyperplasie bilatérale des surrénales** ;
  - exceptionnelle hyperplasie sensible à la dexaméthasone (autosomique dominante), rare cancer des surrénales.
- Syndromes apparentés avec aldostérone et rénine basses :
  - surtout glycyrrhizine (réglisse) inhibe la 11βhydroxystéroïde déshydrogénase ;
  - déficits en 17α ou 11β-hydroxylase, ou tumeur sécrétant un précurseur (desoxycorticostérone) ;
  - syndrome de Liddle : augmentation de la sensibilité du tube distal à l'aldostérone, autosomique dominante.

- **Hyperaldostéronisme secondaire** : HTA, aldostérone et rénine augmentées :
  - **sténoses uni- ou bilatérales des artères rénales** ;
  - **HTA maligne**.

3. ALCALOSE POST-HYPERCAPNIQUE

Au cours de l'hypercapnie chronique (acidose respiratoire chronique) la réabsorption des bicarbonates est augmentée de façon appropriée limitant ainsi l'élévation du pH artériel. Lors de la mise en route d'une ventilation assistée, la PCO_2 s'abaisse rapidement mais le rein élimine plus lentement le bicarbonate accumulé.

4. EXCÈS D'APPORTS ALCALINS

Administration rapide de larges quantités de sels alcalins : bicarbonate de sodium, apports importants de citrate (transfusion massive ou anticoagulation par citrate). Ce risque est aggravé en cas d'insuffisance rénale (diminution de la capacité à excréter une charge alcaline).

C. Évaluation du patient ayant une alcalose métabolique

La présence d'une alcalose métabolique peut être suspectée devant :
- un contexte évocateur : diurétique, abus de laxatif, vomissements, etc. ;
- des anomalies biochimiques : élévation des bicarbonates plasmatiques, hypokaliémie, hypocalcémie, hypomagnésémie, hypophosphatémie ;
- manifestations cliniques peu spécifiques : crise de tétanie, faiblesse musculaire, hypoventilation, arythmies, comitialité, coma.

ÉTAPE 1 : AFFIRMER L'ALCALOSE MÉTABOLIQUE (DIAGNOSTIC POSITIF)

Alcalose = pH sanguin artériel > 7,42 (ou veineux 7,38)
Métabolique = bicarbonate > 27 mmol/L (augmentation secondaire de PCO_2, compensation ventilatoire)

La réponse compensatrice peut être prédite.

Le caractère « pur » ou « mixte » de l'alcalose métabolique est évalué à partir des valeurs attendues de la PCO_2 (compensation respiratoire adaptée ou non) (PCO_2 (mmHg) qui doit normalement augmenter des trois-quarts de la variation des bicarbonates) :

$$\Delta PCO_2 = 0{,}75\ \Delta HCO_3^-$$

Si la PCO_2 est moins élevée que ne le prédit la formule il faut suspecter un trouble complexe avec alcalose respiratoire surajoutée.

ÉTAPE 2 : RECHERCHER LES FACTEURS D'ENTRETIEN DE L'ALCALOSE

1. **Contraction volémique** : avec baisse de la pression artérielle, insuffisance rénale fonctionnelle et diminution des concentrations urinaires de chlore et de sodium. Une concentration de chlore urinaire < 25 mmol/L est suggestive de contraction volémique.

2. **Hyperminéralocorticisme** avec HTA : doser rénine et aldostérone plasmatique.

La conduite diagnostique est résumée dans la figure 4.

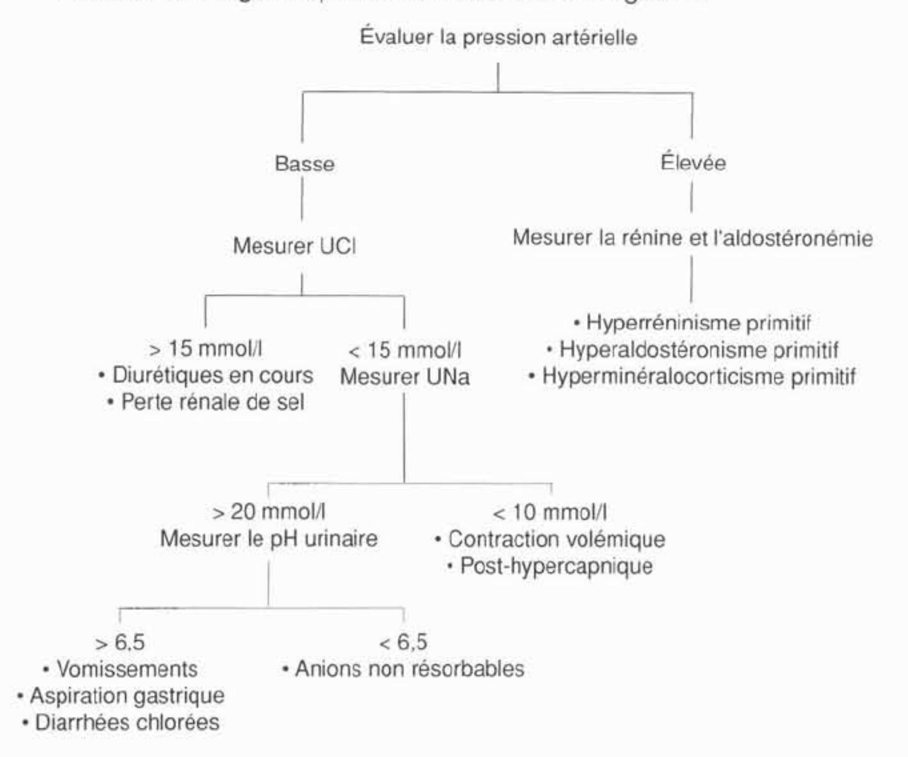


Figure 4. Arbre diagnostique d'une alcalose métabolique

D. Traitement de l'alcalose métabolique

Le traitement est **étiologique** :

- contraction du volume circulant absolu (déshydratation extra-cellulaire) : administration de chlorure de sodium ;
- corriger une carence en magnésium, une carence sévère en potassium (par du KCl) ;
- supprimer la source de l'excès en minéralocorticoïdes (surrénalectomie ou traitement d'un syndrome de Cushing), ou traitement symptomatique par spironolactone (Aldactone®) qui bloque de façon compétitive le récepteur aux minéralocorticoïdes, ou amiloride (Modamide®) qui bloque le canal sodium épithélial dans le tube collecteur cortical ;
- arrêter un traitement diurétique ou une aspiration naso-gastrique.

Un pH > 7,60 engage le pronostic vital.

POUR EN SAVOIR PLUS...

1. *MÉCANISME DE L'ALCALOSE MÉTABOLIQUE DE CONTRACTION*

Une contraction du volume artériel efficace entraîne plusieurs conséquences contribuant toutes à une alcalose métabolique :

- *une pression artérielle basse (ou hypotension orthostatique) avec stimulation du système rénine-angiotensine → hyperaldostéronisme secondaire ;*
- *une réabsorption accrue de bicarbonate dans le tube proximal.*

2. *LA SURCHARGE EN ALCALIN, UNE CIRCONSTANCE RARE DE RÉANIMATION*

- *Bicarbonate (ou lactate de sodium) pour corriger une acidose métabolique (alcalose de rebond) ou une hyperkaliémie.*
- *Citrate de sodium (transfusions de plus de 8 unités sanguines anticoagulées avec du citrate ; plasma frais congelé citraté utilisé comme liquide de substitution pendant des échanges plasmatiques ; anticoagulation « régionale » par citrate au cours d'une hémofiltration continue).*

3. *ALCALOSE MÉTABOLIQUE POST-HYPERCAPNIQUE (DE REVENTILATION)*

Pendant les premiers jours suivant le début de la ventilation assisté d'un patient en décompensation d'une insuffisance respiratoire chronique, il peut donc exister une alcalose métabolique sanguine et d'autre part une acidose cérébrale aiguë avec parfois des désordres neurologiques sévères.

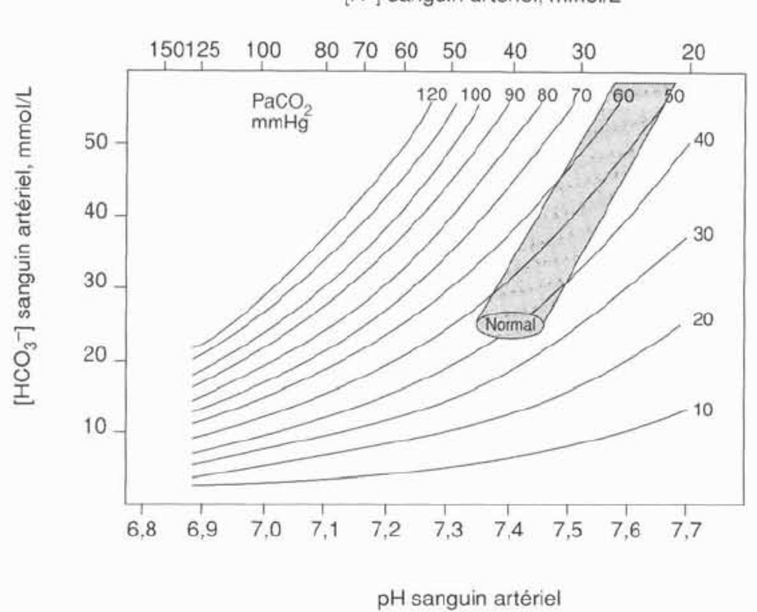
4. *HYPOVOLÉMIE EFFICACE*

L'hyperaldostéronisme secondaire à une hypovolémie efficace dans le cadre d'un syndrome œdémateux (cirrhose, insuffisance cardiaque et syndrome néphrotique) ne s'accompagne généralement pas d'alcalose métabolique en l'absence de diurétique. La diminution du débit de filtration glomérulaire est associée à une augmentation de la réabsorption proximale de Na^+, et la diminution du Na^+ délivré au tube distal empêche l'excrétion de H^+.

5. *DÉSORDRES COMPLEXES*

Le caractère « pur » ou « mixte » de l'alcalose métabolique est évalué à partir des valeurs attendues de la PCO_2 (compensation respiratoire adaptée ou non) (PCO_2 (mmHg) qui doit normalement augmenter des trois-quarts de la variation des bicarbonates ($\Delta PCO_2 = 0,75\ \Delta HCO_3$)).

Si la PCO_2 est moins élevée que ne le prédit la formule il faut suspecter un trouble complexe avec alcalose respiratoire surajoutée (figure 5). Cette situation fréquente en milieu de réanimation est responsable d'une élévation extrême du pH artériel avec une mortalité élevée.



En condition stable, les valeurs tombant dans la zone grise sont suggestives d'alcalose métabolique pure. Les valeurs en dehors de cette zone témoignent d'une perturbation mixte.

Figure 5. Intervalle de confiance des variations de la PCO_2 au cours d'une alcalose métabolique pure

6. L'INTERPRÉTATION DES ÉLECTROLYTES URINAIRES EST TRÈS CONTRIBUTIVE

Les patients ayant une contraction volémique ont généralement une concentration urinaire abaissée de sodium et de chlore. Cependant la bicarbonaturie ou l'excrétion d'autres anions non réabsorbables peut augmenter la natriurèse même en présence d'une contraction volémique. Dans ce cas, la baisse de la concentration urinaire de chlore (UCl) est un indice plus spécifique de contraction volémique.

Lorsque la concentration de sodium est dissociée et élevée, il s'agit probablement d'une bicarbonaturie ou de l'excrétion urinaire d'un excès d'anions non réabsorbables :

- *Un pH urinaire supérieur à 7 suggère une bicarbonaturie significative (génération extra-rénale de bicarbonate liée à des vomissements, une aspiration naso-gastrique, une perte de chlore, une diarrhée chlorée dans un contexte clinique évident).*
- *Un pH urinaire inférieur à 6,5 suggère au contraire la présence d'un anion non réabsorbable comme de l'hydroxybutyrate ou un antibiotique (ex : carbénicillate).*

Une concentration urinaire de chlore élevée chez un patient ayant une contraction volémique suggère :

- *une prise de diurétique en cours ;*
- *un syndrome de Bartter ou de Gitelman ;*
- *ou une déplétion en magnésium ;*
- *ou une néphropathie avec perte de sel.*

7. CONSÉQUENCE DE L'ALCALOSE MÉTABOLIQUE

L'alcalémie, l'hypoxémie, l'hypercapnie, et la baisse du calcium ionisé plasmatique contribuent chacune aux manifestations cliniques et au mauvais pronostic.

L'alcalose métabolique est généralement perçue à tort comme une condition bénigne alors qu'elle contribue significativement à la mortalité :

- *L'alcalose déprime la respiration par un effet à la fois central et périphérique sur les chémorécepteurs.*
- *L'alcalose diminue l'oxygènation tissulaire par l'effet Bohr (qui déplace la courbe de dissociation en oxygène de l'hémoglobine en diminuant la capacité à relarguer l'oxygène dans les tissus périphériques).*
- *L'alcalose est un vasoconstricteur puissant, diminuant la perfusion dans de nombreux organes (cerveau, rein, cœur, muscles).*
- *L'alcalose favorise la survenue d'arythmies cardiaques.*

8. UNE ALCALOSE MÉTABOLIQUE SÉVÈRE (PH > 7,60) ENGAGE LE PRONOSTIC VITAL

- *Une alcalémie menaçante avec pH sanguin > 7,60 et bicarbonatémie > 45 mmol/L avec réponse ventilatoire adaptée nécessite une intervention immédiate ayant pour but une correction au moins partielle de l'alcalémie, les cibles étant une bicarbonatémie de 35-40 mmol/L. Dans certaines situations, l'administration intraveineuse d'acide chlorhydrique en milieu spécialisé peut être proposée.*
- *En cas d'alcalose métabolique sévère associée à des troubles hydroélectrolytique complexes il est souvent utile de recourir à des techniques d'épuration extra-rénale.*
- *Chez les patients ayant une insuffisance cardiaque ou rénale ne permettant pas l'administration de chlorure de sodium le traitement est particulièrement délicat. En cas d'alcalose réfractaire et de surcharge hydrosodée, il peut être nécessaire de recourir à des techniques d'épuration extra-rénale pour corriger à la fois l'alcalémie et la surcharge hydrosodée.*
- *En cas de bilan sodé positif avec alcalose de contraction (hypovolémie efficace et œdèmes sous traitement par diurétique de l'anse), on peut recourir à un inhibiteur de l'anhydrase carbonique (acétazolamide, Diamox®). Le risque est l'aggravation de l'hypercapnie, en particulier chez des patients ayant une acidose respiratoire chronique.*

CHAPITRE 6 ➤ HYPERCALCÉMIE

Question 319. Module 11

OBJECTIFS

- Savoir définir l'hypercalcémie et reconnaître les principales complications de l'hypercalcémie.
- Connaître les principales causes d'hypercalcémie et leurs caractéristiques diagnostiques.
- Connaître le traitement d'urgence de l'hypercalcémie menaçante.
- Connaître les indications de traitement des hypercalcémies selon leurs étiologies.

I. INTRODUCTION

- L'hypercalcémie est un problème clinique fréquent.
- Chez presque tous les patients, elle est due à une augmentation de la concentration du calcium ionisé, Ca^{++} ou calcium libre, physiologiquement actif.
- Il faut distinguer l'hypercalcémie vraie, avec élévation du calcium ionisé des fausses hypercalcémies par augmentation de la fraction liée aux protéines. En effet, 40 à 45 % du calcium sérique est lié aux protéines, principalement à l'albumine. Une hyperalbuminémie, par déshydratation sévère par exemple, conduit à une augmentation du calcium total, mais sans élévation du calcium ionisé. La même situation de fausse hypercalcémie peut se rencontrer dans les myélomes multiples, avec augmentation massive d'une immunoglobuline monoclonale liant le calcium.
- Le bilan d'une hypercalcémie doit donc comporter un dosage du calcium ionisé et une électrophorèse des protéines sériques.
- L'expression clinique des hypercalcémies est très variable. Elle dépend du niveau de l'hypercalcémie et de sa vitesse d'installation. 10 % sont asymptomatiques. L'hypercalcémie sévère ou d'installation rapide s'accompagne de signes généraux, de troubles digestifs et de manifestations neuro-psychiques souvent déroutantes.

II. CAUSES

L'hypercalcémie survient lorsque l'entrée de calcium dans la circulation dépasse les sorties (urinaire + dépôts osseux). Les deux sources principales du calcium san-

guin sont **le tube digestif** et **l'os**, ce qui permet une classification commode des causes d'hypercalcémies en fonction du mécanisme prédominant. Certaines causes impliquent cependant l'association de ces deux mécanismes (hypervitaminose D, hyperparathyroïdie par exemple).

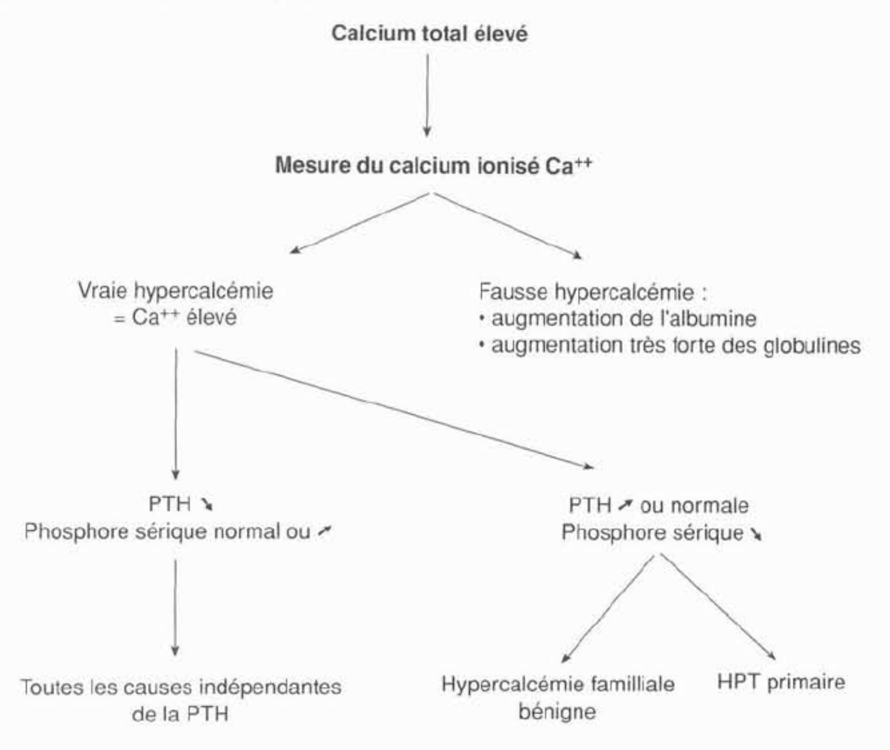


Figure 1. Schéma décisionnel devant une hypercalcémie

Devant une hypercalcémie vraie, deux diagnostics principaux sont à évoquer d'emblée :

- l'hyperparathyroïdie primaire, qui concerne dans 90 % des cas des patients ambulatoires ;
- les maladies cancéreuses : tumeurs solides ou hémopathies malignes, qui concernent deux fois sur trois des patients hospitalisés. 10 à 20 % des patients cancéreux auront au cours de l'évolution de leur maladie au moins un épisode d'hypercalcémie, surtout en phase terminale.

La démarche diagnostique « de débrouillage » essaiera d'établir s'il s'agit d'une hypercalcémie liée à la PTH ou indépendante de celle-ci.

L'hypercalcémie d'origine parathyroïdienne s'accompagne d'un taux élevé ou « anormalement normal » de PTH, alors que les hypercalcémies indépendantes de la PTH s'accompagnent d'un abaissement de la sécrétion parathyroïdienne qui répond de manière adaptée à l'hypercalcémie.

Un schéma décisionnel s'appuie sur quelques examens biologiques simples (voir figure 1) :

- calcium total et calcium ionisé ;
- phosphore sérique ;
- parathormone (PTH) plasmatique ;
- électrophorèse des protides sanguins ;
- calciurie des 24 h.

A. Les hypercalcémies PTH dépendantes

1. L'HYPERPARATHYROÏDIE

- L'hyperparathyroïdie primaire s'accompagne d'une hypercalcémie en règle modérée, inférieure à 2,75 mmol/L et d'un phosphore sérique abaissé (+++). L'hypercalciurie (supérieure à 0,1 mmol/kg/jour) est présente dans 40 % des cas.

  L'hyperparathyroïdie primaire traduit dans 80 % des cas un adénome simple et dans 15 % des cas, une hyperplasie des quatre glandes. En cas d'hyperplasie, il faut rechercher une atteinte associée de la glande pituitaire et du pancréas (« les trois P ») dans le cadre d'un syndrome NEM (Néoplasie Endocrinienne Multiple) de type I.
- L'hyperparathyroïdisme secondaire accompagne l'insuffisance rénale chronique. La calcémie y est habituellement normale ou abaissée. Elle peut être cependant augmentée :
  - soit par des prises médicamenteuses : carbonate de calcium et vitamine D ;
  - soit par l'autonomisation irréversible des glandes parathyroïdes dans le cadre d'un hyperparathyroïdisme tertiaire (indication opératoire formelle).

2. L'HYPERCALCÉMIE HYPOCALCIURIQUE FAMILIALE OU HYPERCALCÉMIE FAMILIALE BÉNIGNE

Il s'agit d'une affection autosomique dominante rare où survient une mutation inactivatrice du gène du récepteur sensible au calcium des cellules parathyroïdiennes et des cellules tubulaires rénales. Au niveau parathyroïdien, des calcémies plus hautes sont nécessaires pour bloquer la sécrétion hormonale. Au niveau rénal, on observe une augmentation de la réabsorption tubulaire du calcium et donc une hypocalciurie associée à une hypomagnésurie. Le rapport calcium urinaire sur créatinine urinaire est en règle inférieur à 0,01.

B. Les hypercalcémies indépendantes de la PTH

On distingue :
- les hypercalcémies par augmentation de l'absorption intestinale du calcium ;
- les hypercalcémies par augmentation de la résorption osseuse ;
- les causes diverses.

1. LES HYPERCALCÉMIES PAR AUGMENTATION DE L'ABSORPTION INTESTINALE DU CALCIUM

Elles peuvent s'observer dans deux situations :

- Prise excessive de calcium *per os* : surtout en cas d'insuffisance rénale car l'élimination du calcium en excès par le rein est diminuée.
- L'hypervitaminose D :
  - exogène : l'administration de calcitriol (ROCALTROL®) ou de son précurseur, le calcidiol (DEDROGYL®), (100 fois moins efficace) provoque une hypercalcémie par augmentation de l'absorption intestinale. L'arrêt du

calcitriol guérit l'hypercalcémie en deux jours, au besoin en y associant une hydratation large. Avec le calcidiol, la régression de l'hypercalcémie peut prendre plusieurs jours et nécessiter un traitement temporaire par glucocorticoïdes, hydratation et éventuellement pamidronate ;

- endogène : s'observe dans un certain nombre d'affections :
  - les maladies granulomateuses (les macrophages des granulomes ont une activité 1- hydroxylase) : sarcoïdose +++, tuberculose, coccidioïdomycose, histoplasmose,
  - La maladie de Hodgkin et 1/3 des lymphomes non hodgkiniens,
  - l'acromégalie : l'hormone de croissance induisant une augmentation de la synthèse du calcitriol.

2. LES HYPERCALCÉMIES PAR AUGMENTATION DE LA RÉSORPTION OSSEUSE : LES CANCERS ET LES HÉMOPATHIES

- **De nombreuses tumeurs solides** peuvent s'accompagner d'hypercalcémie, en premier lieu les tumeurs métastasées de **sein, poumon, rein, thyroïde et testicule**. Parmi les hémopathies, le **myélome** multiple occupe la première place devant les leucémies et les lymphomes.

  La résorption osseuse relève d'un mécanisme local ou systémique :
  - local : relargage au sein des métastases osseuses de cytokine : TNF, IL1 ;
  - systémique : Osteoclast Activating Factor pour **le myélome et les lymphomes** et PTH related protein (PTH rp), pour les lymphomes non hodgkiniens, mais aussi pour les tumeurs solides avec hypercalcémie sans métastase osseuse décelée.

3. LES AUTRES CAUSES

- L'immobilisation prolongée complète : enfants ou jeunes adultes ou patients victimes de maladie osseuse de Paget à localisations multiples. L'hypercalcémie est secondaire au découplage entre la résorption osseuse élevée et la formation osseuse effondrée, liée à l'absence de contrainte mécanique.
- Les hypercalcémies médicamenteuses : 3 causes :
  - l'hypervitaminose A pour des doses supérieures à 50 000 UI par jour, l'acide rétinoïque cis ou trans qui augmente la résorption osseuse ;
  - le lithium : l'hypercalcémie résulte d'une augmentation de la sécrétion de PTH par augmentation du point d'équilibre du calcium ;
  - les diurétiques thiazidiques : ils diminuent la calciurie en favorisant la réabsorption du calcium au tube contourné distal. Cette propriété est utilisée chez les patients hypercalciuriques et lithiasiques. L'hypercalcémie survient en cas de pathologie osseuse sous jacente comme l'hyperparathyroïdisme primaire (++).
- Les causes endocriniennes :
  - l'hyperthyroïdie : elle s'accompagne d'hypercalcémie modérée dans 15 à 20 % des cas par augmentation de la résorption osseuse. L'hypercalcémie est sensible aux β-bloquants ;
  - le phéochromocytome (rare) ;
  - l'insuffisance surrénale (rare).

III. SIGNES CLINIQUES

- Dépendent du degré de l'hypercalcémie et de la vitesse d'installation de celle-ci.
- Les signes sont peu spécifiques et trompeurs : fatigue, anorexie, douleurs abdominales, constipation. Les signes neuro-psychiques sont fréquents (troubles de la mémoire, dépression ou anxiété).

A. Hypercalcémie aiguë

1. TROUBLES DIGESTIFS

- Anorexie, nausées et vomissements sont fréquents lorsque la calcémie est > 3 mmol/L.
- Rares poussée de pancréatite aiguë, de mécanisme incertain.

2. TROUBLES NEUROPSYCHIQUES

- Asthénie, déficits cognitifs et troubles de l'humeur peu spécifiques.
- Confusion, épisodes hallucinatoires ou psychotiques et coma si hypercalcémie sévère.

3. TROUBLES CARDIO-VASCULAIRES AIGUS

- Hypertension artérielle.
- Allongement de l'espace QT et risque de troubles du rythme.

4. DYSFONCTIONS TUBULAIRES RÉNALES

- Polyuro-polydypsie : diabète insipide néphrogénique.
- Tendance à la déshydratation extra-cellulaire : diminution de la réabsorption tubulaire de sodium.
- Insuffisance rénale aiguë fonctionnelle ; vasoconstriction rénale et contraction volumique par perte d'eau et de sodium, et diminution des apports secondaire aux troubles de la conscience.

B. Hypercalcémie chronique

1. Lithiases rénales : surtout secondaire à une hyperparathyroïdie primaire et à une hypercalcémie prolongée. Une lithiase rénale associée à une hypercalcémie est secondaire à une hyperparathyroïdie primaire dans 90 % des cas. Dans 20 % des cas, les hyperparathyroïdies primaires s'accompagnent de lithiases urinaires (*La lithiase est le résultat d'une hypercalciurie induite par l'augmentation de la production de la vitamine D3, elle-même sous la dépendance de l'hyperparathyroïdie)*.
2. Insuffisance rénale chronique : hypercalciurie prolongées avec dépôts tubulo-interstitiels de calcium (néphrocalcinose).
3. Troubles cardio-vasculaires : dépôts calciques dans les artères coronaires, les valves et les fibres myocardiques.

IV. TRAITEMENT DES HYPERCALCÉMIES

Principe : abaisser la calcémie et début du traitement étiologique si possible (parathyroïdectomie, chimiothérapie, corticothérapie...).

L'hypercalcémie sévère symptomatique est une urgence thérapeutique. Son traitement commence toujours par une réhydratation.

A. Diminution de l'absorption intestinale du calcium

- Glucocorticoïdes (10 à 20 mg de prednisone par jour) : surtout si augmentation de la production du calcitriol.
- Phosphore par voie orale : permet de complexer le Ca dans le tube digestif, souvent mal toléré.

B. Augmentation de l'élimination urinaire du calcium

L'infusion de chlorure de sodium diminue la réabsorption proximale du sodium et parallèlement celle du calcium. Les apports de sodium, chlore, eau et calcium augmentent donc au niveau de l'anse de Henle.

- Les processus de réabsorption peuvent être bloqués au niveau de l'anse de Henle par le furosémide.

En pratique : après expansion volémique par du soluté salé à 9 g/L, mise en place d'une cure de diurèse provoquée par le furosémide et compensée par perfusion NaCl 9 g/L (et supplémentation en magnésium et potassium).

C. Inhibition de la résorption osseuse

1. Biphosphonates : pamidronate (Arédia®) en 4 h dilué dans 500 cc de soluté salé isotonique à 9 g/L :
   - 30 mg si calcium inférieur à 3 mmol/L ;
   - 60 mg si calcium compris entre 3 et 3,5 mmol/L ;
   - 90 mg si calcium supérieur à 3,5 mmol/L.

   Le délai d'action maximal est de 48 h, et la seconde injection ne doit pas être répétée avant 2 à 4 jours.
2. Calcitonine de saumon : 4 unités/kg toutes les 12 heures par voie sous-cutanée, d'efficacité plus rapide.

D. Dialyse

Dans les formes graves, en particulier en cas d'insuffisance rénale.

V. STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES

A. Hypercalcémie modérée < 3 mmol/L et asymptomatique

- Dans tous les cas, hydratation large.
- Hypervitaminose D endogène : Prednisone 10 à 20 mg/jour.

B. Hypercalcémie > 3 mmol/L ou symptomatique

Trois approches sont possibles après ré-hydratation :
- infusion soluté salé isotonique et furosémide ;
- calcitonine toutes les 12 h ;
- pamidronate (mais délai d'action plus long).

C. Hypercalcémie sévère > à 4,5 mmol/L

Discuter l'épuration extra-rénale en urgence avec réhydratation parallèle, notamment si anurie associée.

POUR EN SAVOIR PLUS...

DISTRIBUTION DU CALCIUM DANS L'ORGANISME

	Contenu en calcium*		
Situation	***Concentration***	***nmol***	***mg***
Os	*99 %*	*≅ 31,4 x 10³*	*≅ 1 255 x 10³*
Fluide extra-cellulaire	*2,4 mmol*	*35*	*≅ 1 400*
Fluide intracellulaire	*0,1 µmol*	*< 1*	*< 40*
Total		*≅ 31,5 x 10³*	*≅ 1 260 x 10³*

**Pour un sujet de 70 kg*

TRAITEMENT SPÉCIFIQUE SELON LA CAUSE D'HYPERCALCÉMIE

- *Hyperparathyroïdie primaire : adénomectomie par une équipe chirurgicale entraînée si calcémie > 2,75 mmol/L, lithiase ou ostéopénie.*
- *Sarcoïdose : corticothérapie.*
- *Myélome : traitement du myélome + pamidronate.*
- *Cancer : pamidronate si le cancer n'est pas curable.*
- *Hyperthyroïdie : β-bloquants.*
- *Hyperparathyroïdie tertiaire chez le malade insuffisant rénal chronique : parathyroïdectomie sub-totale, calcimimétiques.*

FICHE FLASH

I. Diagnostic positif (calcémie normale = 2,20 à 2,6 mmol/L)

- **Hypercalcémie = Calcémie totale > 2,6 mmol/L** (mais non utilisable si hypo ou hyperprotidémie)
- **Calcul de la calcémie totale corrigée (Ca cor) = Ca obs + (40-albuminémie) x 0,02**
- **Demander dosage de calcémie ionisée (Ca^{++} : Nle = 1,15-1,35 mmol/L, > 1,35 mmol/L)**
- **Ca^{++} varie avec le pH : augmentée par l'acidose, diminuée par alcalose**

II. Manifestations de l'hypercalcémie

A. HYPERCALCÉMIE AIGUË

1. Troubles digestifs : anorexie, nausées, vomissements (calcémie est > 3 mmol/L).
2. Troubles neuropsychiques : Asthénie, troubles de l'humeur, confusion, hallucinations, coma (hypercalcémie sévère).
3. Troubles cardio-vasculaires aigus : HTA, Allongement QT, troubles du rythme.
4. Dysfonctions tubulaires rénales : Polyuro-polydypsie ⇒déshydratation extra-cellulaire, IRA fonctionnelle.

B. HYPERCALCÉMIE CHRONIQUE

1. Lithiases rénales (hyperparathyroïdie primaire).
2. Insuffisance rénale chronique : hypercalciurie prolongées (néphrocalcinose).
3. Complications cardio-vasculaires : dépôts calciques (artères coronaires, valves).

III. Orientation diagnostique en présence d'une hypercalcémie

A. LES HYPERCALCÉMIES PTH DÉPENDANTES

1. hyperparathyroïdie primaire (dosage PTH ++).
2. L'hypercalcémie hypocalciurique familiale ou hypercalcémie familiale bénigne.

B. LES HYPERCALCÉMIES INDÉPENDANTES DE LA PTH

1. Les hypercalcémies par augmentation de l'absorption intestinale du calcium.
   - Prise excessive de calcium PO (risque ++ si insuffisance rénale).
   - Hypervitaminose D :
     - exogène : administration de calcitriol ou de calcidiol ;
     - endogène : maladies granulomateuses (sarcoïdose +++, tuberculose...).
2. Les hypercalcémies par augmentation de la résorption osseuse (dosage PTH rp).
   - **Métastases osseuses** (lytiques ou mixtes) : cancers du sein, rein, poumon, thyroïde, testicule.
   - **Myélome (++),** Lymphomes non Hodgkinien.
3. Autres causes :
   - Immobilisation prolongée.
   - Hypercalcémies médicamenteuses : 3 causes :
     - hypervitaminose A (doses > 50 000 UI/j)
     - lithium (augmentation de la sécrétion de PTH)
     - diurétiques thiazidiques (diminutuon de la calciurie).
   - Causes endocriniennes : hyperthyroïdie, phéochromocytome, insuffisance surrénale.

IV. Traitement des hypercalcémies : moyens

Principes : abaisser la calcémie et traitement étiologique si possible (parathyroïdectomie, chimiothérapie, corticothérapie...) - Hypercalcémie sévère = Urgence thérapeutique.

A. DIMINUTION DE L'ABSORPTION INTESTINALE DU CALCIUM

- Glucocorticoïdes (10 à 20 mg de prednisone par jour) : si augmentation du calcitriol.
- Phosphore PO : (complexe le Ca dans le tube digestif), mal toléré.

B. AUGMENTATION DE L'ÉLIMINATION URINAIRE DU CALCIUM

- Expansion du volume extra-cellulaire par du soluté salé isotonique à 9 g/L.
- Instauration d'une cure de diurèse provoquée par le furosémide, compensée par perfusion NaCl 9 g/L (et apports en magnésium et potassium).

C. INHIBITION DE LA RÉSORPTION OSSEUSE

1. Biphosphonates (pamidronate, Arédia®) 30 à 90 mg en 4 h dans 500 ml de soluté salé à 9 g/L, action différée de 48 h et prolongée.
2. Calcitonine de saumon : 4 unités/kg/12 h par voie S/C (efficacité plus rapide).

V. Stratégies thérapeutiques

Dans tous les cas, hydratation large et apports en NaCl.

A. HYPERCALCÉMIE MODÉRÉE < 3 MMOL/L ET ASYMPTOMATIQUE

- Hypervitaminose D endogène : Prednisone 10 à 20 mg/jour.

B. HYPERCALCÉMIE > 3 MMOL/L OU SYMPTOMATIQUE

- Infusion de soluté salé isotonique ± furosémide.
- ± calcitonine toutes les 12 h.
- ± pamidronate (délai d'action plus long).

C. HYPERCALCÉMIE SÉVÈRE > à 4,5 MMOL/L : HÉMODIALYSE EN URGENCE (NOTAMMENT SI ANURIE)

CHAPITRE 7 ➤ HÉMATURIE

Question 315. Module 11

OBJECTIF

- Devant une hématurie microscopique et macroscopique, argumenter les hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.

I. PHYSIOPATHOLOGIE

- Les **hématuries urologiques** correspondent à une lésion anatomique mettant en communication des vaisseaux sanguins et un conduit urinaire (du fond d'un calice jusqu'à l'urètre prostatique).
- Les **hématuries d'origine rénale** (néphrologiques) sont le plus souvent dues à une maladie glomérulaire. Elles peuvent être la conséquence :
  - d'anomalies congénitales de la composition de la membrane basale (syndrome d'Alport) ;
  - de lésions acquises de la membrane basale (foyers de nécrose et de prolifération glomérulaire observés dans les syndromes de glomérulonéphrite rapidement progressive ou subaiguë maligne) ;
  - de mécanismes mal précisés (glomérulonéphrite mésangiale à dépôts d'IgA, aussi appelée en France maladie de Berger). On ne sait pas pourquoi dans certaines maladies glomérulaires, les hématies (diamètre, 7 µM) traversent la membrane basale alors que la perméabilité de celle-ci aux protéines n'est pas augmentée.
- Les hématuries macroscopiques d'origine glomérulaire sont émises sans caillots contrairement aux hématuries d'origine urologique, grâce à la mise en jeu de systèmes fibrinolytiques dans la lumière tubulaire.

D'une manière générale, **une hématurie supérieure à 100 éléments/mm^3** est la conséquence de lésions glomérulaires prolifératives et/ou nécrosantes, accompagnant une néphropathie à fort potentiel de gravité. C'est souvent le signe inaugural des glomérulonéphrites rapidement progressives, avec prolifération extracapillaire.

II. ÉTIOLOGIES

Les hématuries peuvent être la conséquence d'une affection urologique ou d'une maladie du parenchyme rénal (hématurie glomérulaire).

A. Hématuries urologiques

Les principales étiologies des hématuries urologiques sont énumérées dans le tableau 1.

Tableau 1

CAUSES FRÉQUENTES	CAUSES RARES
• Infections urinaires (cystite hématurique) • Tumeurs vésicales bénignes ou malignes • Cancer du rein • Lithiase rénale (rarement vésicale) • Cancer prostatique • Prostatite aiguë **CONTEXTE PARTICULIER** • Traumatisme du rein ou des voies urinaires	• Polykystose rénale (complications hémorragiques intrakystiques) • Nécrose papillaire secondaire à une néphropathie aux analgésiques, au diabète, à la drépanocytose • Tumeurs bénignes du rein (angiomyolipome) • Tumeurs de la voie excrétrice supérieure • Tuberculose rénale • Exercice physique très important • Infarctus rénal • Malformation vasculaire • Bilharziose • Traitement anticoagulant

B. Hématuries parenchymateuses

- Ells sont le plus souvent glomérulaires (tableau 2).
- Parfois causées par une néphrite interstitielle aiguë médicamenteuse.

Tableau 2. Principales étiologies glomérulaires des hématuries

• Glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'IgA (maladie de Berger)
• Glomérulonéphite aiguë post-infectieuse
• Glomérulonéphrite membranoproliférative
• Glomérulonéphrite extra capillaire
• Syndrome d'Alport

III. DIAGNOSTIC

A. Circonstances de découverte (hématuries microscopiques)

- Examen des urines avec une bandelette réactive pour l'hémoglobine, effectué :
  - au cours de l'enquête étiologique d'une hypertension artérielle, d'œdèmes des membres inférieurs, d'une insuffisance rénale, d'une protéinurie ;

- chez un patient ayant des antécédents de néphropathie familiale, un diabète, une maladie systémique, une insuffisance cardiaque ou hépatique ;
- de façon systématique.

> La recherche d'hématurie avec la bandelette doit être effectuée, en dehors d'une période menstruelle, sur les urines du matin, fraîchement émises, après toilette génitale.
>
> En raison de la fréquence des faux positifs, l'hématurie doit être confirmée par un examen cytologique quantitatif des urines.

- Examen cytologique quantitatif des urines.

B. Diagnostics positif et différentiel

- Le diagnostic de l'hématurie repose sur l'examen cytologique quantitatif des urines, réalisé selon les règles de bonne pratique, en dehors d'une période menstruelle.

> L'hématurie est définie par la présence de plus de 10 hématies/mm^3 à l'examen cytologique urinaire quantitatif.

- L'examen cytologique urinaire, réalisé rapidement après le recueil des urines, permet en outre de préciser :
  - la présence de **cylindres hématiques**, rarement mis en évidence, mais spécifiques de l'origine glomérulaire ;
  - la présence de **déformations des hématies** qui oriente vers une hématurie glomérulaire.
- Le compte d'Addis ne doit plus être effectué.
- L'examen cytologique quantitatif des urines permet d'éliminer les fausses hématuries. Une coloration rouge des urines peut être la conséquence d'une hémoglobinurie, d'une myoglobinurie, d'une porphyrie, d'une prise médicamenteuse (Métronidazole, Rifampicine), ou d'une consommation de betteraves, mais il n'y a pas, dans ces cas, de globules rouges dans les urines.

C. Diagnostic étiologique

1. HÉMATURIES MACROSCOPIQUES

- Les hématuries macroscopiques initiales (souvent cervico-prostatiques) ou terminales (souvent vésicales) étant d'origine urologique, ne seront envisagées que les hématuries totales qui peuvent être d'origine urologique ou parenchymateuse.
- La conduite à tenir est schématisée dans l'arbre décisionnel « CAT devant une hématurie », p. 96. Quand elle est d'origine parenchymateuse, l'hématurie macroscopique est isolée, émise sans caillots, sans fièvre, sans

douleurs lombaires. Cette présentation est souvent observée dans les hématuries d'origine urologique.

- Les signes en faveur d'une **origine parenchymateuse (habituellement glomérulaire)** sont :
  - la présence de cylindres ou d'hématies déformées ;
  - l'existence d'une protéinurie > 0,5 g/24 h qui doit être mesurée après la fin de l'épisode d'hématurie macroscopique pour être interprétable ;
  - l'élévation de la créatininémie, ou plus précisément la diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG) estimée par la formule de Cockcroft et Gault ;
  - l'absence d'anomalie échographique.
- Les hématuries macroscopiques s'observent principalement dans les néphropathies glomérulaires :
  - maladie de Berger ;
  - glomérulonéphrites rapidement progressives avec prolifération extra-capillaire.

La réalisation d'une biopsie rénale est impérative et urgente chaque fois qu'il existe une altération récente du débit de filtration glomérulaire, en raison de la nécessité de traiter rapidement les causes de glomérulonéphrite proliférative extracapillaire. L'indication de la biopsie rénale est habituellement posée en cas de suspicion de maladie de Berger (valeur pronostique péjorative des lésions interstitielles).

2. HÉMATURIE MICROSCOPIQUE

- La conduite à tenir est schématisée dans l'arbre décisionnel « CAT devant une hématurie », p. 96.

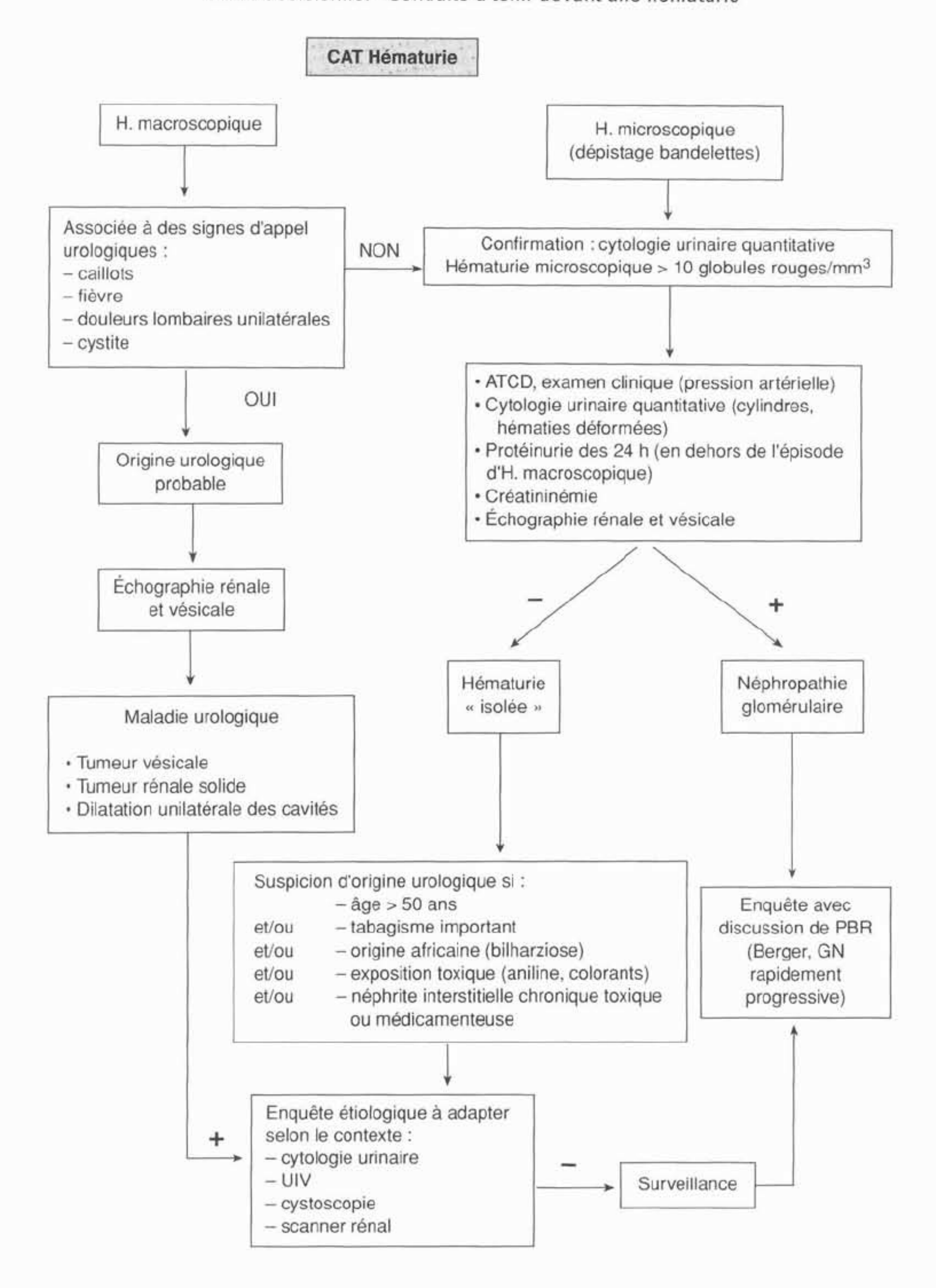
  La validation de l'hématurie, dépistée à la bandelette « hémoglobine », par l'examen cytologique urinaire quantitatif impose :
  - la **recherche d'antécédents**, personnels ou familiaux, d'affections urologiques ou néphrologiques ;
  - un **examen clinique complet**, comportant une mesure de la pression artérielle ;
  - l'analyse de la **cytologie urinaire qualitative** (cf. ci-dessus) ;
  - le dosage de **la protéinurie des 24 heures** ou la mesure du **rapport protéine/créatinine** urinaires ;
  - le dosage de la **créatininémie** permettant l'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) ;
  - la réalisation d'une **échographie rénale** (avec un temps vésical après 50 ans ou en cas de facteurs de risque de tumeur de l'épithélium urinaire).
- Au terme de cette première enquête, le **diagnostic de néphropathie glomérulaire** peut être suspecté ou affirmé en cas d'anomalies urinaires qualitatives (cylindres hématiques, hématies déformées), de protéinurie > 0,50 g/24 heures, de diminution du DFG. Les étiologies les plus fréquentes sont la maladie de Berger et les maladies des membranes basales (syndrome d'Alport, maladie des membranes basales fines). La

réalisation d'une biopsie rénale est habituelle en cas de maladie de Berger (valeur pronostique), et n'est pas indispensable dans les maladies des membranes basales.

- Cependant, la situation la plus fréquente au terme de l'enquête initiale est celle de l'**hématurie microscopique strictement isolée**. Celle-ci doit faire rechercher en premier lieu une tumeur de l'épithélium urinaire, surtout après 50 ans ou en présence de facteurs connus pour favoriser le développement de ces tumeurs (voir arbre décisionnel p. 96). L'enquête étiologique comporte :
  - un **examen cytopathologique** du sédiment urinaire ;
  - une **fibroscopie vésicale**, avec éventuellement une ou des biopsies ;
  - une **urographie intraveineuse** ;
  - un **scanner rénal** avec opacification des voies urinaires (sa résolution pour les tumeurs des voies urinaires est inférieure à celle de l'urographie).
- En cas d'hématurie microscopique strictement isolée, si les investigations urologiques sont négatives, l'hypothèse diagnostique la plus vraisemblable est celle d'une néphropathie glomérulaire :
  - congénitale, affectant les membranes basales ;
  - ou acquise, avec lésions glomérulaires discrètes (dans le cadre d'une forme bénigne de maladie de Berger, par exemple).

Dans ces cas, une surveillance annuelle clinique (pression artérielle) et biologique (protéinurie des 24 h, cytologie urinaire quantitative, créatininémie) est suffisante. Une biopsie rénale n'est indiquée qu'en cas de modification des paramètres urinaires ou sanguins, témoignant d'une aggravation possible de la néphropathie.

Arbre décisionnel - Conduite à tenir devant une hématurie



CHAPITRE 8 ➤

PROTÉINURIE ET SYNDROMES NÉPHROTIQUES

Question 328. Module 11

OBJECTIFS

- Devant la découverte d'une protéinurie : la caractériser, argumenter les hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents. Connaître la définition du syndrome néphrotique.
- Devant un syndrome néphrotique chez l'enfant ou chez l'adulte :
  - argumenter les hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents ;
  - argumenter les principes du traitement symptomatique et de la surveillance du syndrome néphrotique et de ses complications.

I. PROTÉINURIE

A. Protéinurie physiologique

- Chaque jour, 10 à 15 kg de protéines sériques traversent le rein, **mais seulement 100 à 150 mg sont excrétés dans l'urine des 24 heures.**
- La paroi du capillaire glomérulaire s'oppose en effet à la filtration de ces protéines, et le tubule proximal réabsorbe la grande majorité des protéines filtrées.
- À l'état normal, 60 % des protéines urinaires excrétées proviennent d'une filtration des protéines du plasma ; les 40 % restants résultent d'une sécrétion du tubule rénal ou de l'urothélium des voies urinaires.

B. Quantification et méthodes d'étude qualitative de la protéinurie

■ Méthode semi-quantitative : la bandelette urinaire

- C'est la technique de dépistage la plus utilisée.
- Cette méthode a un inconvénient : elle ne détecte pas les chaînes légères d'immunoglobulines.

  Résultat normal : absence de protéinurie, traces (< 0,3 g/L).

  Résultats anormaux : 2+ (environ 1 g/L) ou 3+ (environ 3 g/L).

■ Dosage pondéral de la protéinurie

- Il est exprimé en g/24 heures et rend compte de la quasi-totalité des protéines, y compris les chaînes légères d'immunoglobulines. La protéinurie physiologique est inférieure à 0,2 g/jour. Un débit de protéinurie > 0,3 g/jour est anormal.
- Une autre possibilité est d'utiliser un échantillon d'urines matinales, et de déterminer le rapport protéinurie/créatininurie qui évite les incertitudes concernant le recueil d'urines sur 24 heures (résultat exprimé en mg/g de créatininurie, N< 0,13).
- L'existence d'une hématurie ou d'une pyurie abondante peut gêner l'interprétation de la protéinurie. Une hématurie macroscopique (et non une hématurie microscopique) peut être à l'origine d'une protéinurie abondante.

■ Électrophorèse des protéines urinaires

Réalisée habituellement sur acétate de cellulose, elle permet une étude qualitative de la protéinurie et est très utile pour caractériser l'origine de la protéinurie :

- Les protéinuries dites sélectives sont constituées pour plus de 80 % par de l'albumine et sont, en règle, dues à une néphropathie glomérulaire sans lésion décelable au microscope optique (syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes).
- Les protéinuries non sélectives (proportion d'albumine inférieure à 80 %) contiennent habituellement toutes les classes de globulines du sérum. Toutes les néphropathies peuvent donner de telles protéinuries.
- Les protéinuries constituées en grande partie par les protéines anormales, migrant sous forme d'un pic étroit dans les β ou les γ-globulines, correspondent à une excrétion anormale de chaînes légères d'immunoglobuline monoclonale. C'est la protéinurie de Bence Jones, caractérisée initialement par sa propriété de précipitation autour de 50 °C et de redissolution à plus haute température. En fait, 50 % des chaînes légères au plus présentent ces propriétés physicochimiques. L'immuno-électrophorèse ou l'immunoblot des protéines urinaires caractérise la protéine monoclonale (chaîne légère Kappa ou Lambda).
- Les protéines tubulaires, constituées essentiellement de globulines de faible poids moléculaire, sont mieux analysées par l'électrophorèse en gel de polyacrylamide qui sépare les protéines en fonction de leur poids moléculaire. Elles résultent d'un trouble de réabsorption tubulaire (la lysozymurie et la β-2microglobulinurie sont augmentées).

C. Situations cliniques

1. PROTÉINURIES INTERMITTENTES OU TRANSITOIRES

- Il s'agit de protéinuries associées à certaines circonstances physiologiques ou pathologiques :
  - protéinurie orthostatique ;

- protéinurie d'effort, observée au décours d'un exercice physique intense et prolongé ;
- fièvre élevée ;
- infections de l'appareil urinaire ;
- insuffisance ventriculaire droite ;
- polyglobulie.

- La **protéinurie orthostatique** s'observe en période pubertaire (12-16 ans) et disparaît spontanément à la fin de la puberté, en tout cas avant l'âge de 20 ans. Elle est caractérisée par la **disparition de la protéinurie en clinostatisme** (urines recueillies après 2 h de repos en décubitus dorsal). La protéinurie orthostatique n'est pas pathologique.

2. PROTÉINURIES PERMANENTES

Les orientations diagnostiques dépendent du débit urinaire de la protéinurie et de sa composition. L'arbre diagnostique est résumé dans la figure 1.

Certains faits méritent d'être soulignés :

- L'absence de syndrome néphrotique malgré une protéinurie abondante peut résulter d'une protéinurie constituée essentiellement d'une chaîne légère d'Ig, ou d'une néphropathie glomérulaire d'installation récente.
- Le débit de la protéinurie diminue souvent quand le débit de la filtration glomérulaire devient inférieur à 50 ml/mm.
- Une maladie glomérulaire peut se surajouter à une néphropathie interstitielle ou vasculaire (par exemple, c'est le cas des lésions de hyalinose qui se développent après réduction néphronique).
- La microalbuminurie pathologique (microalbuminurie > 30 mg/j ou > 20 mg/L ou 30 mg/g de créatinine) mérite une mention particulière :
  - c'est un signe précoce de néphropathie diabétique ;
  - elle est dépistée par un dosage radioimmunologique spécifique ;
  - cet examen doit être effectué une fois par an chez les malades atteints de diabète de type 1 ou 2. La microalbuminurie est associée à des anomalies de l'hémodynamique glomérulaire comportant notamment une hyperfiltration ;
  - elle diminue souvent et disparaît parfois après mise en route d'un traitement antihypertenseur, notamment par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.
- Pratiquement toutes les néphropathies s'accompagnent de protéinurie. Les exceptions sont :
  - les néphropathies interstitielles, notamment d'origine métabolique ;
  - les néphropathies vasculaires ;
  - une insuffisance rénale sans protéinurie doit faire rechercher un obstacle sur les voies excrétrices.

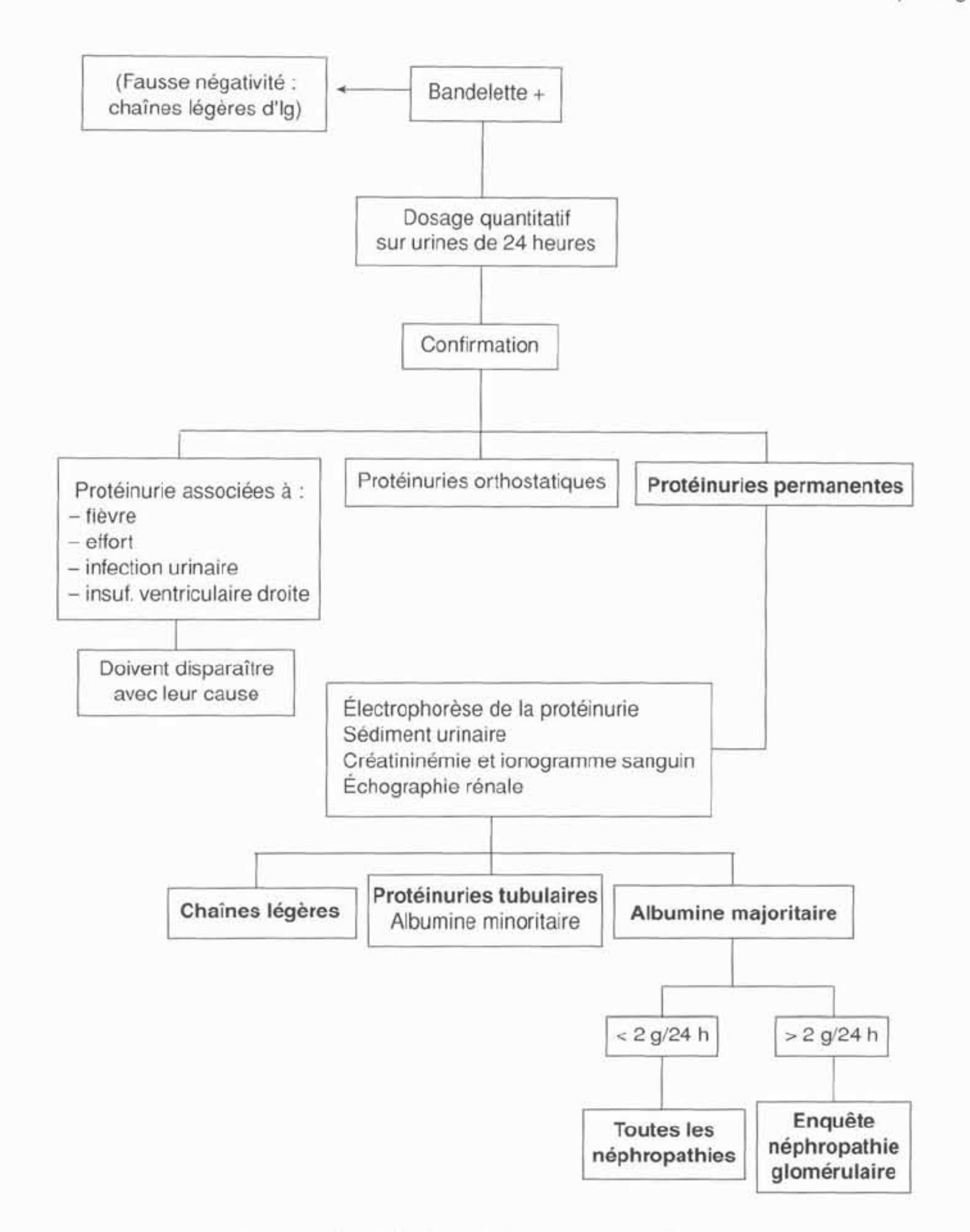


Figure 1. Conduite à tenir devant une protéinurie

II. SYNDROME NÉPHROTIQUE

A. Définition

- Le syndrome néphrotique a une définition strictement biologique qui associe :
  - une protéinurie supérieure à 3 g/24 h chez l'adulte (> 50 mg/kg/j chez l'enfant) ;
  - une hypoalbuminémie inférieure à 30 g/L.
- Le syndrome néphrotique est qualifié de pur s'il n'est accompagné :
  - ni d'hématurie microscopique ;

- ni d'hypertension artérielle ;
- ni d'insuffisance rénale organique, qui peut être initialement difficile à distinguer d'une insuffisance rénale fonctionnelle.

- Le syndrome néphrotique est qualifié d'impur s'il est associé à un ou plusieurs des signes précédents.

B. Physiopathologie du syndrome néphrotique : mécanismes et lésions élémentaires initiales

- Le passage d'une grande quantité d'albumine dans l'urine résulte d'un trouble de la **perméabilité capillaire glomérulaire** lié à :
  - une perte des charges électronégatives de la membrane basale glomérulaire : c'est le cas dans la néphrose idiopathique ;
  - des lésions histologiques élémentaires isolées ou combinées dans les glomérules (voir « Pour en savoir plus », p. 110).
- La protéinurie du syndrome néphrotique contient essentiellement de l'albumine ou des protéines de poids moléculaire supérieur à l'albumine :
  - la fuite urinaire d'albumine dépasse les capacités de synthèse hépatique, provoquant ainsi une hypoalbuminémie ;
  - la symptomatologie clinique est dominée par le syndrome œdémateux.

III. TABLEAU CLINIQUE

A. Les œdèmes

1. ILS DOMINENT LE TABLEAU CLINIQUE

- **Ils sont mous, blancs**, « prennent le godet ».
- Ils prédominent **dans les territoires déclives** (chevilles, et jambes en position debout, lombes chez un sujet en décubitus dorsal) et dans les régions où la pression extravasculaire est faible (orbite de l'œil).
- Un épanchement des séreuses (plèvre, péricarde, péritoine) peut être observé, réalisant une anasarque. L'œdème pulmonaire est exceptionnel en l'absence d'insuffisance cardiaque.
- **Ils sont responsables d'une prise de poids à chiffrer.**

2. MÉCANISMES DES ŒDÈMES DU SYNDROME NÉPHROTIQUE

- Les œdèmes du syndrome néphrotique reflètent deux anomalies fondamentales : une rétention de sodium et un déséquilibre de répartition des volumes entre secteur interstitiel et secteur plasmatique dans le compartiment extracellulaire.
- Ils sont liés à une diminution de la pression oncotique des protéines intravasculaires qui permet la fuite de sodium et d'eau vers le liquide interstitiel. Une hypovolémie efficace peut être alors observée, elle stimule les

systèmes participant à la rétention hydro-sodée (système rénine-angiotensine et système sympathique).

3. LE TRAITEMENT DU SYNDROME ŒDÉMATEUX

Il repose sur :

- une restriction sodée (< 2 g de NaCl/j soit 34 mEq de sodium) ;
- le repos transitoire au lit (pour faciliter la mobilisation des œdèmes) ;
- la prescription de diurétiques de l'anse (Furosémide, Lasilix® ou Bumétanide, Burinex®). Selon la réponse obtenue, appréciée sur le poids, le volume d'urine et la natriurèse/24 heures, le diurétique est utilisé à posologie croissante en 2 à 3 prises par jour ;
- en cas de résistance, les autres sites distaux de rétention du sodium peuvent être bloqués en associant d'autres diurétiques au niveau :
  - du tubule collecteur (amiloride, Modamide®),
  - du tube contourné distal (diurétique thiazidique, hydrochlorothiazide, Esidrex®) ;
- l'obtention d'une réponse natriurétique doit être progressive pour éviter la survenue d'une hypovolémie et les risques de thromboses veineuses (dues à l'hémoconcentration) ;
- le recours à des perfusions d'albumine est réservé aux situations exceptionnelles d'hypotension symptomatique.

B. Les complications aiguës

1. INSUFFISANCE RÉNALE AIGUË : 3 MÉCANISMES POSSIBLES

- **Insuffisance rénale fonctionnelle** discrète, banale à la phase initiale d'un syndrome néphrotique. La natriurèse est inférieure à 5 mmol/L.
- **Nécrose tubulaire aiguë**, parfois avec oligo-anurie compliquant certains syndromes néphrotiques de l'enfant ou du sujet âgé, dans les situations associées à une hypovolémie sévère. La biopsie rénale montre une nécrose tubulaire en plus des lésions glomérulaires. La récupération peut être différée à 2-3 mois.
- **Thrombose uni ou bilatérale** des veines rénales : notamment au cours des glomérulonéphrites extra-membraneuses. L'évoquer en cas de douleur lombaire uni ou bilatérale, ou d'hématurie macroscopique. L'insuffisance rénale est inconstante. Le diagnostic repose sur l'imagerie (doppler, TDM ou angio-IRM). La thrombose peut s'étendre à la veine cave inférieure.

2. THROMBOSES VASCULAIRES ET ANOMALIES DE LA COAGULATION

- ■ Mécanismes

- Les pertes urinaires de certains facteurs de coagulation sont largement compensées par une augmentation de la synthèse hépatique des protéines de la coagulation.
- La fuite urinaire d'un anticoagulant naturel, l'antithrombine III, est possible. Il existe donc une situation **d'hypercoagulabilité** responsable d'une augmentation de la fréquence des thromboses.

■ Clinique

- Les thromboses vasculaires concernent **tous les territoires, veineux et artériels**. Elles sont plus fréquentes chez l'adulte que chez l'enfant.
- Les oblitérations artérielles surviennent volontiers à l'installation du syndrome néphrotique.
- Les thromboses veineuses peuvent se compliquer d'embolie pulmonaire.
- Deux variétés de thrombose veineuse méritent une mention particulière :
  - la rare thrombose d'un sinus cérébral ;
  - la thrombose d'une ou des deux veines rénales (cf. *supra*).

■ Traitement et prévention

- Traitement curatif d'une thrombose veineuse ou d'une embolie pulmonaire :
  - selon les modalités habituelles (héparine voire HBPM en l'absence d'insuffisance rénale, puis AVK) ; prolongé aussi longtemps que le syndrome néphrotique persiste ; avec un objectif d'INR 2-3 ;
  - équilibration du traitement par anti-vitamine K difficile en raison d'anomalies pharmacocinétiques (liaison à l'albumine, et donc augmentation de la forme libre) ;
  - traitement curatif d'une thrombose artérielle : embolectomie ou héparine ± aspirine.
- Prévention des thromboses veineuses :
  - éviter l'immobilisation prolongée ;
  - éviter la déplétion hydrosodée brutale (< 1 kg/j chez l'adulte) ;
  - discuter la prescription d'un **AVK** si hypoalbuminémie profonde (< 20 g/L) et durable.

3. COMPLICATIONS INFECTIEUSES

La réponse immunitaire est diminuée au cours du syndrome néphrotique.

- Les taux d'immunoglobulines G et A sont diminués et l'immunité cellulaire est modifiée.
- Du fait de la diminution du taux d'IgG, le risque d'infection par les bactéries encapsulées (Pneumocoque, Haemophilus, Klebsielle) est augmenté.
- Les tableaux cliniques :
  - une **infection cutanée** peut prendre très vite l'aspect de cellulite accompagnée d'un sepsis grave, notamment chez les patients ayant un syndrome œdémateux majeur. Les érosions cutanées spontanées ou les points de ponction veineuse sont les portes d'entrée usuelles ;
  - la péritonite primitive s'observe chez les enfants néphrotiques :
    - douleur abdominale aiguë fébrile,
    - le diagnostic repose sur la ponction d'ascite.
- L'efficacité de la vaccination anti-pneumococcique n'est pas établie ; l'antibioprophylaxie n'est pas indiquée. Corticothérapie et immunosuppresseurs contre-indiquent les vaccins vivants.

C. Les complications chroniques

1. HYPERLIPIDÉMIE

- Elle est de type mixte le plus souvent.
- L'hypercholestérolémie peut être très importante (> 10 mmol/L). Elle est athérogène avec élévation du LDL-C.
- Elle est liée à une augmentation de la production des lipoprotéines au niveau du foie (VLDL et LDL) et à une diminution de leur catabolisme.
- Elle est directement corrélée à l'importance de la protéinurie.
- L'hyperlipidémie sévère augmente le risque cardio-vasculaire (et pourrait participer à la progression des lésions rénales).
- Le traitement de l'hyperlipidémie n'est indiqué qu'en cas de syndrome néphrotique durable résistant au traitement spécifique (hyalinose segmentaire et focale, glomérulopathie extramembraneuse). Il fait appel à l'utilisation des statines sous *contrôle strict des CPK (risque accru de rhabdomyolyse)* et à posologie progressivement croissante.

2. HYPERTENSION ARTÉRIELLE

- Très fréquente au cours des glomérulonéphrites chroniques.
- L'objectif est de ramener la pression artérielle en dessous de 130/80 mmHg.
- Indication d'un traitement en première ligne par IEC ou ARA2, puis diurétique.

3. INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE

- Complication redoutée du syndrome néphrotique.
- Risque lié :
  1. au type de glomérulopathie ;
  2. à un effet néphrotoxique direct de la protéinurie ;
  3. à l'HTA non contrôlée.
- Traitement « néphroprotecteur » non-spécifique (voir chapitre insuffisance rénale chronique) :
  - objectifs PA <130/80 mmHg et protéinurie < 0,5 g/j ;
  - moyens :
    - régime limité en sel (6 g/j),
    - utilisation de bloqueurs du système rénine angiotensine : IEC ou ARA2 (si intolérance aux IEC ou néphropathie du diabète de type 2).

4. DÉNUTRITION ET TROUBLES DE CROISSANCE

- La malnutrition protidique est fréquente au cours des syndromes néphrotiques chroniques.
- Une atrophie musculaire est souvent observée à la disparition des œdèmes.
- Un régime « normal » en protéines, apportant 1-1,5 g/kg/j de protéines est suffisant.

- Chez l'enfant, le retard de croissance est principalement imputable à la corticothérapie.

5. L'AUGMENTATION DE LA FRACTION LIBRE PLASMATIQUE DES MÉDICAMENTS LIÉS À L'ALBUMINE

- La baisse de l'albumine sérique est directement responsable de l'augmentation de la fraction libre des médicaments (anti-vitamines K, anti-inflammatoires non stéroïdiens, statines...). Le risque de surdosage et d'effet toxique est augmenté.

6. AUTRES ANOMALIES MÉTABOLIQUES (SYNDROME NÉPHROTIQUE PROLONGÉ)

- Baisse de métaux éléments (fer, cuivre, zinc), de protéines porteuses (céruléoplasmine, transferrine).
- Les mécanismes impliqués dans la physiopathologie des complications du syndrome néphrotique sont résumés dans la figure 2.

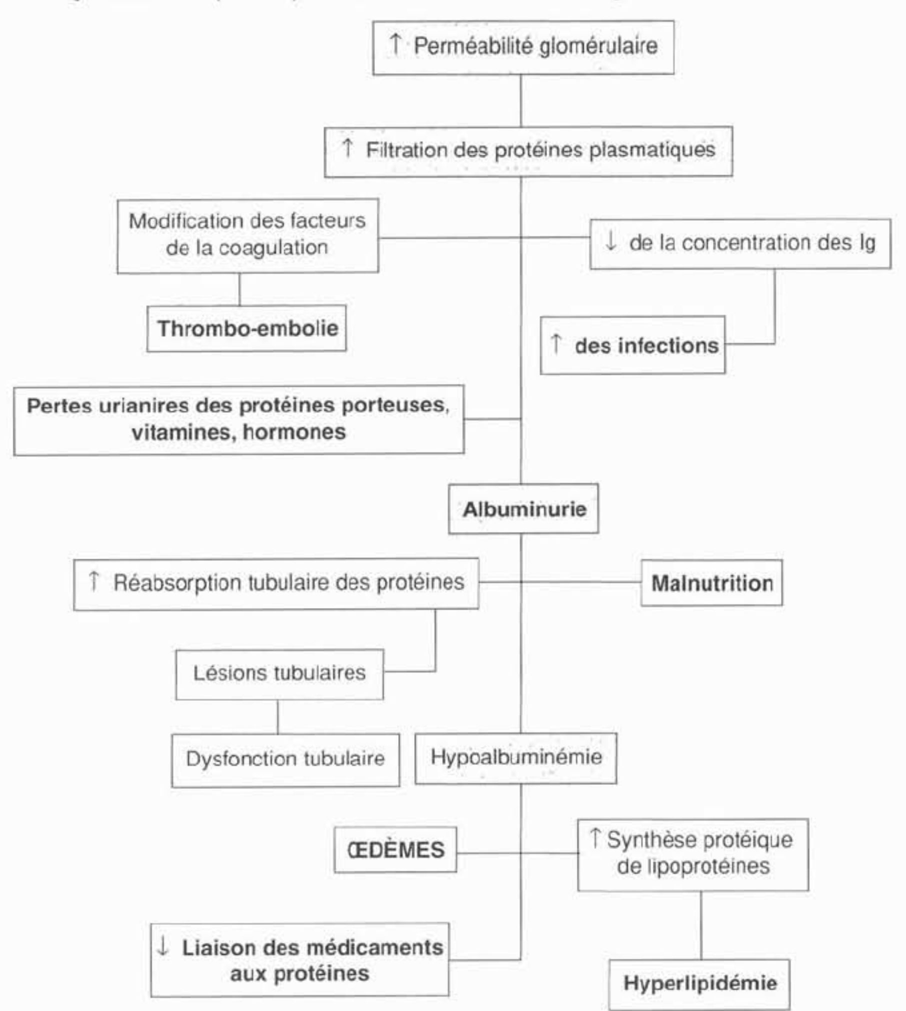


Figure 2. Mécanismes physiopathologiques des complications du syndrome néphrotique

IV. LE DIAGNOSTIC POSITIF

Il est en général aisé chez l'adulte et sera évoqué dans deux circonstances principales :

- l'installation explosive ou progressive d'un syndrome œdémateux ;
- la découverte d'une protéinurie abondante lors d'un examen systématique (service militaire, médecine du travail, médecine scolaire).

A. Tableau clinique

- Il est dominé par **les œdèmes**, auxquels peuvent s'associer des épanchements des séreuses de type transsudatif.
- La **prise de poids** est constante et permet de chiffrer l'importance de la rétention hydrosodée.
- En cas d'installation aiguë, le syndrome œdémateux peut être associé à une oligurie.
- La pression artérielle est variable et dépend de la cause du syndrome néphrotique et de l'association éventuelle à une insuffisance rénale organique.
- Enfin l'absence de syndrome œdémateux n'écarte pas le diagnostic de syndrome néphrotique, surtout chez les patients suivant un régime sans sel, traités par diurétiques au préalable.

B. Examens biologiques

1. DANS LES URINES

- La protéinurie, éventuellement détectée par l'usage de bandelettes (albustix®, multistix®) au lit du malade et confirmée au laboratoire. Elle est **permanente et abondante (> 3 g/24 h).**
- L'électrophorèse des protéines urinaires permet d'apprécier la sélectivité. Une protéinurie est dite sélective si elle est constituée à plus de 85 % d'albumine.
- L'analyse du **sédiment urinaire** permet de rechercher l'association à une **hématurie microscopique**.
- L'examen du culot urinaire recherche des **cylindres hématiques**, qui signent l'origine glomérulaire de l'hématurie.
- Le ionogramme urinaire montre une diminution de la natriurèse (habituellement < 20 mEq/24 h), associée à une kaliurèse adaptée aux apports, témoignant d'un hyperaldostéronisme secondaire (participant à la rétention sodée).

2. DANS LE SANG

- Il existe une hypoprotidémie à 60 g/L, associée à une hypoalbuminémie < 30 g/L.

- L'analyse de l'électrophorèse des protéines montre une modification de la répartition des globulines avec :
  - une élévation des alpha-2-globulines, des bétaglobulines et du fibrinogène ;
  - une diminution des gammaglobulines.
- L'hyperlipidémie est fréquente avec une élévation des taux de cholestérol et de triglycérides.
- L'hypoprotidémie est associée à une augmentation de la vitesse de sédimentation, et à une hypocalcémie (par diminution de la fraction liée du calcium aux protéines).
- La créatininémie plasmatique varie en fonction de la cause du syndrome néphrotique et de l'association à une insuffisance rénale organique ou fonctionnelle.

C. Diagnostic différentiel

- Il faut distinguer le syndrome néphrotique :
  - des autres causes d'œdèmes généralisés (cirrhose, insuffisance cardiaque, péricardite constrictive) qui peuvent également s'accompagner d'une protéinurie ;
  - des autres causes d'hypoprotidémie (malabsorption, dénutrition...).

D. Conduite à tenir

Devant un syndrome néphrotique, il faut :

- Étudier les modalités d'installation et l'ancienneté des œdèmes (quelques jours ou plusieurs semaines).
- Rechercher un facteur déclenchant :
  - prise de certains médicaments (prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens) ;
  - vaccination ;
  - piqûres d'insecte ;
  - syndrome infectieux récent.
- Rechercher des signes « extrarénaux » :
  - angine ;
  - purpura, lésions cutanées ;
  - arthralgies ;
  - polysérite...
- Établir le caractère pur ou impur du syndrome néphrotique.

V. DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE : ÉLÉMENTS D'ORIENTATION

Les caractéristiques cliniques et biologiques du syndrome néphrotique vont permettre de décider 1) si une biopsie rénale est indiquée 2) d'interpréter les résultats de la biopsie pour identifier la cause de la maladie glomérulaire.

- Les informations utiles sont les suivantes :
  - âge (< 1 ans ; 1-10 ans ; > 10 ans ; sujet âgé > 60 ans) (tableau 1) ;
  - début brutal (quelques heures ou jours) ou progressif (plusieurs semaines) du syndrome œdémateux : un début brutal ou explosif suggère une néphrose idiopathique ou la coexistence d'une prolifération des cellules intraglomérulaires ; un début progressif, sur plusieurs semaines évoque davantage des dépôts sans prolifération cellulaire (diabète, glomérulonéphrite extramembraneuse, amylose) ;
  - la précession du syndrome néphrotique par un épisode viral ou des manifestations d'allergie ;
  - les antécédents personnels extra-rénaux, suggestifs de maladie systémique :
    - anciens (diabète, drépanocytose, surdité, hépatite virale B ou C, contage HIV, fièvre méditerranéenne familiale...),
    - ou récents (éruption du visage ; purpura ; arthalgies ou arthrites ; fièvre ; myalgies ; aphtes ou érosions buccales ; syndrome de Raynaud ; précordialgies évocatrices de péricardite) ;
  - l'usage antérieur de médicaments (anti-inflammatoires non-stéroïdiens, sels d'or, D-pénicillamine, lithium) ;
  - le caractère pur ou impur du syndrome néphrotique ;
  - les antécédents familiaux de néphropathie glomérulaire (syndrome d'Alport ; syndrome néphrotique familial) ;
  - les données de l'échographie rénale (uropathie malformative) ;
  - les tests biologiques suivants : **glycémie ; fractions C3 et C4 du complément ; anticorps anti-nucléaires ; sérologie HBV et HCV ; après 45 ans, immunoélectrophorèse du sang et des urines** (gammapathie monoclonale ?).

    NB - La recherche d'ANCA et d'Ac anti-MBG n'est habituellement pas indiquée d'emblée car les vascularites ou le syndrome de Goodpasture ne débutent pas par un syndrome néphrotique.
- En pratique, la biopsie rénale est toujours indispensable en cas de syndrome néphrotique sauf :
  - chez l'enfant entre 1 et 10 ans si le syndrome néphrotique est pur et qu'il n'y a pas de signes extrarénaux ;
  - chez le diabétique ayant une rétinopathie diabétique et un syndrome néphrotique sans hématurie ;
  - chez l'adulte suspect d'amylose si la biopsie des glandes salivaires accessoires confirme ce diagnostic ;
  - en cas de glomérulopathie héréditaire déjà identifiée dans la famille, si aucun traitement spécifique n'est à proposer.
- De façon schématique, on distingue les syndromes néphrotiques primitifs et secondaires :
  - un syndrome néphrotique est dit primitif ou idiopathique si l'enquête étiologique s'avère négative (il n'y a pas de signes extra-rénaux). Les néphropathies glomérulaires primitives sont alors définies selon leur type histologique ;

  - un syndrome néphrotique est secondaire si la néphropathie glomérulaire s'intègre dans le cadre d'une maladie générale ou si une étiologie précise (infectieuse, toxique, tumorale) est mise en évidence.
- Les causes de syndromes néphrotiques secondaires sont nombreuses (tableau 1).

Tableau 1. Causes des syndromes néphrotiques secondaires

Maladie générale	
Maladies de système	• Diabète • Lupus érythémateux disséminé • Vascularite nécrosante (rare) • Purpura rhumatoïde • Amylose AL primitive, ou au cours d'un myélome • Amylose AA secondaire à une maladie inflammatoire chronique
Infections	• Infection par le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C • Infection par le VIH • Glomérulonéphrite aiguë postinfectieuse (streptocoque, pneumocoque) • Infection d'un shunt atrio-ventriculaire • Autres : paludisme, syphilis
Cancers	• Tumeurs solides (cancer bronchique) • Hémopathies • Gammapathie monoclonale • Cryoglobulinémie
Médicaments	• Sels d'or • D-pénicillamine • Anti-inflammatoires non stéroïdiens
Autres causes	• Transplantation rénale • Pré-éclampsie

- La distinction entre le caractère primitif ou secondaire du syndrome néphrotique a ses limites car :
  - la négativité de l'enquête étiologique dépend de son exhaustivité ;
  - le caractère idiopathique ou primitif d'une glomérulopathie est directement lié à la limite des connaissances médicales ;
  - une néphropathie glomérulaire, considérée comme primitive sur son aspect, peut précéder le diagnostic d'une maladie générale, d'un cancer ou d'une infection.
- Les principales causes des syndromes néphrotiques primitifs et secondaires sont traitées dans le chapitre 11.

POUR EN SAVOIR PLUS

Les glomérules sont quasiment imperméables à l'albumine (PM 70 kD) et aux protéines de poids supérieur, alors que les protéines plus petites comme les chaînes légères d'immunoglobulines (PM 44 kD) ou le lysozyme (PM 15 kD) traversent plus facilement la membrane. Ces protéines filtrées sont en majorité réabsorbées puis dégradées dans le tubule proximal. Les principales protéines présentes dans l'urine normale sont :

- *les protéines d'origine plasmatique : l'albumine (10 à 20 mg), des globulines de faible masse moléculaire, de nombreuses hormones peptidiques ;*
- *les protéines originaires du rein et des voies urinaires : la protéine de Tamm-Horsfall (environ 80 mg/j) qui est synthétisée par la branche ascendante de l'anse de Henlé et dont le rôle est encore inconnu, l'IgA sécrétoire, l'urokinase...*

1. STRUCTURE DE LA PAROI GLOMÉRULAIRE

La paroi du capillaire glomérulaire est constituée de trois structures successives depuis la lumière du capillaire :

1. *Les cellules endothéliales limitent le capillaire ; elles constituent une structure fenêtrée à travers laquelle le plasma peut directement venir au contact de la membrane basale glomérulaire.*
2. *La membrane basale du capillaire glomérulaire (MBG) est issue de l'assemblage de molécules sécrétées par les cellules endothéliales et les podocytes situés sur l'une ou l'autre de ses deux faces. Le collagène de type IV, la laminine et les protéoglycanes sont les constituants majeurs de la MBG. L'un des protéoglycanes, l'agrine, est spécifique du versant externe de la MBG et compte des chaînes glycosylées qui supportent des charges électronégatives. En microscopie électronique, la MBG a un aspect central électron-dense (lamina densa) bordé de couches périphériques plus claires (*lamina rara interna *et* lamina rara externa*).*
3. *Les podocytes sont des cellules épithéliales qui reposent sur la face externe de la MBG par des prolongements dénommés pédicelles ou pieds des podocytes. L'une des protéines membranaires des podocytes, la podocalyxine, est riche en acide sialique chargé négativement. L'ultrafiltrat qui vient au contact des podocytes s'infiltre entre eux à travers les diaphragmes de fente, puis forme dans la chambre urinaire l'urine primitive qui s'écoule dans le tubule.*

Deux barrières de nature différentes font normalement obstacle à la filtration des molécules plasmatiques dont le poids moléculaires est élevé : d'une part la structure même de la membrane basale s'oppose à leur passage ; d'autre part l'électronégativité de la MBG et du revêtement podocytaire restreignent encore la filtration des protéines plasmatiques porteuses d'une charge anionique, comme l'albumine.

2. LÉSIONS HISTOLOGIQUES DU SYNDROME NÉPHROTIQUE

On distingue :

- *Les modifications des cellules, bien caractérisées par la microscopie optique :*
  - *prolifération des cellules résidentes, mésangiales, endothéliales ou épithéliales pariétales (les podocytes ne se divisent pratiquement pas) ;*
  - *infiltration par des cellules circulantes (macrophages ou polynucléaires).*
- *Les dépôts, caractérisés par l'étude en immunofluorescence indirecte à l'aide d'anticorps dirigés contre :*
  - *les immunoglobulines (IgG, IgA, IgM) et leurs chaînes légères (kappa et lambda) ;*
  - *les fractions du complément (C3, C4, C1q) ;*
  - *le fibrinogène ;*
  - *parfois d'autres substances (dépôts d'amylose) ou chaînes $\alpha3$ et $\alpha5$ du collagène IV.*
- *Les remaniements de la matrice extracellulaire.*

3. MÉCANISMES DES ŒDÈMES DU SYNDROME NÉPHROTIQUE

Les œdèmes du syndrome néphrotique reflètent deux anomalies fondamentales : une rétention de sodium et un déséquilibre de répartition des volumes entre secteur interstitiel et secteur plasmatique dans le compartiment extracellulaire.

1. *La rétention rénale de sodium s'opère dans les cellules principales du tube collecteur cortical. Dans ces cellules, il est établi que le syndrome néphrotique s'accompagne d'une activation des pompes à sodium localisées au pôle basal. Au pôle apical le canal sodium épithélial sensible à l'amiloride (*Epithelial Na channel, *ENaC) favorise la réabsorption dans le sens du gradient de concentration des ions sodium circulant dans la lumière tubulaire. Cette réabsorption est indépendante de l'aldostérone et de la vasopressine qui sont les acteurs classiques de la régulation de sodium dans le tube collecteur. Le facteur responsable de la rétention sodée n'est pas identifié.*
2. *L'asymétrie de distribution du volume extracellulaire est frappante : le volume du secteur interstitiel est massivement augmenté, alors que le volume plasmatique est normal ou discrètement élevé, voire contracté dans certains cas.*

Le volume interstitiel est déterminé par des phénomènes passifs : les échanges transcapillaires d'eau et de solutés avec le secteur plasmatique et le drainage lymphatique. Le débit transcapillaire de fluide suit la loi de Starling. Or, ni le gradient de pression oncotique, ni le gradient de pression hydrostatique ne sont modifiés. En particulier, l'abaissement de la pression oncotique plasmatique n'est pas un facteur déterminant car elle s'accompagne d'une baisse parallèle de la pression oncotique du secteur interstitiel.

Par contre, la perméabilité capillaire est anormale : d'une part, la conductivité hydraulique des cellules endothéliales est accrue comme l'attestent les données expérimentales et cliniques. Au plan moléculaire, ce sont les jonctions intercellulaires de l'endothélium (jonctions occlusives ou jonctions adhésives) qui pourraient être les

cibles d'un facteur lié à l'état néphrotique. D'autre part, l'extravasation de l'albumine est excessive dans le syndrome néphrotique, notamment dans la néphrose idiopathique. Enfin, les mécanismes de compensation sont insuffisants : la synthèse hépatique d'albumine est accrue mais ne compense pas la fuite urinaire. Elle est associée à une synthèse hépatocytaire excessive d'un grand nombre de protéines et de lipoprotéines.

FICHE FLASH

Définition

Protéinurie > 3 g/j (50 mg/kg/j chez l'enfant) et albuminémie < 30 g/L.

Complications aiguës et leur traitement

1. La rétention hydrosodée, caractérisée par une prise de poids, des œdèmes déclives, éventuellement une anasarque.

   → traitement : régime sans sel ± diurétique.

2. L'insuffisance rénale aiguë :
   1. Fonctionnelle par hypovolémie :
      - due à la baisse de la volémie par fuite d'albumine vers le secteur interstitiel (rare) ;
      - ou déplétion hydrosodée brutale par diurétique.
   2. Organique :
      - par nécrose tubulaire aiguë ;
      - par prolifération extra-capillaire (= « croissant » formé par la prolifération des cellules épithéliales glomérulaires bordant la capsule de Bowman) ;
      - par thrombose veineuse rénale.
3. Les thromboses vasculaires :
   - Thrombose veineuse ou artérielle chez l'enfant
   - Maladie thromboembolique veineuse chez l'adulte
   - Thrombose de veine rénale au cours de la glomérulonéphrite extra-membraneuse

   → traitement curatif :
      - anticoagulant en cas de thrombose veineuse, prolongé aussi longtemps que le SN persiste, avec un objectif d'INR entre 2 et 3 ;
      - anticoagulant et/ou aspirine si thrombose artérielle ;

   → prophylaxie :
      - éviter l'immobilisation prolongée ;
      - éviter la déplétion hydrosodée brutale (> 1 kg/j chez l'adulte) ;
      - discuter un AVK si hypoalbuminémie profonde (< 20 g/L) et durable.
4. Les infections bactériennes à germes encapsulés (pneumocoques, streptocoques ou BGN) : pneumopathie, péritonite, érysipèle ; pas d'indication à antibioprophylaxie.

Complications chroniques et leur traitement

1. L'insuffisance rénale chronique, favorisée par l'hypertension artérielle et une protéinurie (Pu) massive persistante par échec ou absence de traitement spécifique

   → traitement « néphroprotecteur » :
      - objectif tensionnel : PA < 130/80 ; moyens : IEC ± diurétique ;
      - réduire la protéinurie : objectif < 0,5 g/j ; moyens : abaisser la PA + IEC (ou ARAII chez le diabétique de type 2) + régime peu salé ± diurétique.
2. La dyslipidémie athérogène (LDL-C élevé, hyperTG) :

   → traitement par régime (peu efficace) et statine si SN durable (> 6 mois).
3. Retard de croissance : chez l'enfant si SN chronique ou si corticothérapie autour du pic de croissance pubertaire :

   → prévention :
      - régime normal en protéine : 1-1,5 g/kg/j ;
      - réduire la corticothérapie en lui substituant la cislosporine autour de la puberté.

CHAPITRE 9 ➤ SYNDROMES ŒDÉMATEUX

Question 134. Module 9

OBJECTIFS

Devant l'apparition d'œdèmes des membres inférieurs :

1. argumenter les hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents ;
2. connaître les principes généraux du traitement symptomatique et de la surveillance.

I. DÉFINITIONS - GÉNÉRALITÉS

- L'œdème est défini comme l'accumulation visible ou palpable de fluide dans le tissu interstitiel.
- L'anasarque est constituée par l'association :
  - d'œdèmes généralisés affectant le tissu cellulaire sous-cutané ;
  - d'épanchements des cavités séreuses pleurales et péritonéales (ascite).
- Il faut différencier :
  - **les œdèmes généralisés** conséquence d'une positivité de la balance sodée et hydrique (hyperhydratation extra-cellulaire) ;
  - **les œdèmes de cause locale**, par inflammation, insuffisance veineuse ou lymphatique ;
  - **l'œdème pulmonaire**, observé en cas de pathologie pulmonaire ou cardiaque.

II. PHYSIOPATHOLOGIE DES ŒDÈMES

A. Mécanismes généraux de la formation des œdèmes

La formation des œdèmes nécessite **deux étapes** :

- une altération de l'hémodynamique capillaire qui favorise le passage des liquides depuis le secteur vasculaire vers l'interstitium ;
- la rétention de sodium et d'eau par les reins.

1. ALTÉRATION DE L'HÉMODYNAMIQUE CAPILLAIRE

- Différents facteurs favorisent au niveau capillaire la formation des œdèmes :
  - l'augmentation de la pression hydrostatique capillaire ;
  - la diminution de la pression oncotique plasmatique ;

– l'augmentation de la perméabilité capillaire.

- L'œdème s'accumule dans les zones où la pression hydrostatique capillaire et la compliance des tissus interstitiels sont maximales.

2. MÉCANISMES DE LA RÉTENTION DE SODIUM ET D'EAU

Le contenu en sodium du milieu extra-cellulaire, et non sa concentration, détermine le volume extra-cellulaire. La régulation du capital sodé de l'organisme est effectuée par les reins.

Deux grands types de phénomènes peuvent être responsables de la formation des œdèmes :

– **rétention dite primaire de sodium par le rein** : syndrome néphrotique et insuffisance rénale ;

– **diminution du volume sanguin « efficace »** : insuffisance cardiaque, syndrome hépato-rénal.

- Des deux secteurs constituant le volume extra-cellulaire, le secteur interstitiel et le secteur vasculaire, seul ce dernier influence le volume sanguin « efficace ». Le volume sanguin « efficace » est un paramètre **non mesurable** reflétant la perfusion rénale. Il est déterminé par :
  – la volémie et la capacitance vasculaire d'une part ;
  – le débit cardiaque et les résistances vasculaires périphériques d'autre part.

Les mécanorécepteurs vasculaires sont sensibles aux variations du volume sanguin « efficace ». En fonction de la perception de celui-ci, des systèmes natriurétiques ou antinatriurétiques sont mis en jeu (tableau 1).

Par exemple, au cours de l'insuffisance cardiaque, la diminution du débit cardiaque entraîne une diminution du flux sanguin rénal (baisse du volume sanguin « efficace ») activant les mécanismes responsables d'une rétention hydrosodée.

Tableau 1. Systèmes de régulation du capital sodé

Systèmes antinatriurétiques	Systèmes natriurétiques
Système sympathique neuro-adrénergique Système rénine angiotensine aldostérone Endothélines Hormone anti-diurétique	Facteurs natriurétiques auriculaire et cérébral Prostaglandine E_2 Facteur de relaxation de l'endothélium (oxyde nitrique – NO)

En résumé, que le mécanisme en soit primaire (pathologie rénale) ou secondaire (hypovolémie « efficace »), la formation des œdèmes nécessite que la balance sodée et hydrique soit **positive**.

B. Mécanismes spécifiques de la formation des œdèmes

1. SYNDROME NÉPHROTIQUE ET NÉPHROPATHIES GLOMÉRULAIRES

- Le mécanisme exact de la rétention primaire de sodium et d'eau n'est pas connu, mais il se caractérise par **un excès de réabsorption de sodium**

dans les segments distaux du néphron, tube contourné distal et tube collecteur.

- Ceci explique l'intérêt de l'association d'un **diurétique à impact distal** comme l'amiloride ou les anti-aldostérones (en l'absence d'insuffisance rénale), à un diurétique agissant au niveau de l'anse de Henle.

2. INSUFFISANCE RÉNALE

- Le défaut d'élimination du sodium et de l'eau secondaire à la diminution du débit de filtration glomérulaire conduit à la balance sodée positive.
- **Au cours de l'insuffisance rénale aiguë**, les œdèmes sont fréquents, souvent en relation avec des apports excessifs de sodium et d'eau prescrits dans l'hypothèse d'une insuffisance rénale fonctionnelle.
- **Au cours de l'insuffisance rénale chronique**, la présence d'œdèmes francs peut se voir au stade pré-terminal, la régulation de la balance sodée et hydrique étant grossièrement assurée aux stades précédents.

3. INSUFFISANCE CARDIAQUE

- L'hypovolémie efficace secondaire à l'insuffisance cardiaque stimule les systèmes de réabsorption du sodium et de l'eau.
- Si l'insuffisance cardiaque est **modérée**, l'augmentation de la volémie qui résulte de la balance sodée et hydrique **positive** peut améliorer la fonction cardiaque, en augmentant les pressions de remplissage (relation de Frank-Starling).
- Lorsque l'insuffisance cardiaque est **avancée**, l'augmentation de la volémie a au contraire une influence **négative** sur le débit cardiaque en augmentant précharge et postcharge.

4. CIRRHOSE HÉPATIQUE

- Chez les patients ayant une cirrhose hépatique évoluée, le débit cardiaque et le volume plasmatique sont augmentés.
- La situation d'hypovolémie efficace résulte de la **vasodilatation splanchnique** qui induit une diminution des résistances vasculaires périphériques et de la pression artérielle conduisant à l'activation des systèmes de réabsorption de l'eau et du sodium.

III. MANIFESTATIONS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES DES ŒDÈMES

A. Signes cliniques

1. ŒDÈMES GÉNÉRALISÉS

- Ils apparaissent lorsque la rétention hydrosodée est d'au moins **3 à 5 %** du poids du corps (soit 2,5 à 3 litres).

- Ils siègent dans les tissus sous-cutanés. Ils sont :
  - **bilatéraux et symétriques** ;
  - **déclives** :
    - en orthostatisme au niveau des membres inférieurs, initialement des chevilles dont ils effacent le sillon rétro-malléolaire,
    - après une période d'alitement prolongée, ils sont localisés préférentiellement au niveau des lombes. Chez les patients jeunes, il est fréquent d'observer, en particulier au lever, un œdème palpébral et péri-orbital,
    - mous, indolores, prenant le godet.
      La pression du doigt contre la face interne du tibia laisse une dépression. Lorsque les œdèmes évoluent depuis plusieurs mois ou années, ils peuvent devenir durs et douloureux, avec des lésions cutanées cyanotiques de stase.
- L'inflation sodée et hydrique peut également entraîner :
  - une ascite ;
  - un hydrothorax ;
  - exceptionnellement un épanchement péricardique ;
  - **une anasarque** avec œdèmes majeurs et épanchements des séreuses.
- L'importance des œdèmes est évaluée au mieux par la quantification de la **prise de poids**. La pesée régulière d'un patient est le meilleur paramètre permettant d'évaluer l'efficacité du traitement mis en place. Paradoxalement, ce paramètre physique très simple et objectif est souvent difficile à obtenir, notamment chez les patients hospitalisés alités.

2. ŒDÈMES LOCALISÉS

Ils se distinguent des œdèmes généralisés par :

- leur caractère parfois unilatéral ou asymétrique ;
- une moins bonne redistribution en fonction de la déclivité ;
- leur aspect parfois inflammatoire, dur, douloureux prenant moins bien le godet, voire cartonné ;
- l'existence éventuelle de signes de maladie post-phlébitique ou variqueuse associée ;
- une pression veineuse centrale normale.

B. Signes biologiques associés aux œdèmes généralisés

- Ils se résument à une **hémodilution** souvent modeste : diminution de l'hématocrite et de la protidémie à interpréter en fonction du contexte (syndrome néphrotique).
- Une **hyperhydratation intracellulaire** (hyponatrémie) peut être associée si la balance hydrique est plus positive que la balance sodée.
- Lorsqu'ils sont présents, les épanchements des séreuses sont des **transsudats** (concentration en protéines inférieure à 20 g/Litre).
- Dans la phase de **constitution** des œdèmes, **la natriurèse est effondrée**, inférieure à 20 mmol/jour, témoignant de l'incapacité des reins à négativer la balance sodée. À l'état d'équilibre, la natriurèse reflète les apports sodés. Elle augmente avec l'institution d'un traitement diurétique.

IV. ORIENTATION DIAGNOSTIQUE DEVANT LA PRÉSENCE D'ŒDÈMES

L'orientation diagnostique devant des œdèmes des membres inférieurs est essentiellement clinique, notamment à partir de l'anamnèse et de l'examen.

A. Diagnostic des œdèmes localisés

L'interrogatoire et l'examen recherchent des signes orientant vers :

- **Un obstacle veineux** :
  - thrombophlébite et ses séquelles ;
  - maladie variqueuse.
- **Un obstacle lymphatique** :
  - cancer avec envahissement ganglionnaire : adénopathies palpables, touchers pelviens, palpation abdominale et des organes génitaux externes ;
  - filariose.
- La responsabilité de **certains médicaments** :
  - inhibiteurs calciques de type dihydropyridine.
- Une **pathologie inflammatoire locale** :
  - infection type érysipèle ;
  - algodystrophie ;
  - piqûre d'insecte, traumatisme, allergie...
- Le myxœdème de l'hypothyroïdie n'est pas un véritable œdème, la peau étant pâle, sèche, cireuse.

B. Diagnostic des œdèmes généralisés

Les œdèmes généralisés sont de cause cardiaque, hépatique, rénale, nutritionnelle, ou idiopathique.

Ces pathologies peuvent être différenciées avec des outils simples.

1. INTERROGATOIRE ET EXAMEN CLINIQUE

L'interrogatoire et l'examen clinique visent à documenter l'existence :

- **D'une pathologie cardiaque** :
  - signes fonctionnels évocateurs d'insuffisance cardiaque (dyspnée d'effort ou de repos), de pathologie potentiellement responsable d'insuffisance cardiaque (ischémie myocardique, pathologie valvulaire notamment mitrale ou aortique), facteurs de risque d'athérosclérose ;
  - épanchements pleuraux, principalement à droite ;
  - turgescences jugulaires et reflux, élévation de la pression veineuse centrale ;
  - association d'un œdème pulmonaire.
- **D'une pathologie hépatique** :
  - intoxication éthylique, pathologie hépatitique virale chronique ou aiguë connue ;
  - ascite prédominante.

- **D'une pathologie rénale** :
  - affection glomérulaire connue, hypertension artérielle ;
  - insuffisance rénale ;
  - protéinurie, hématurie (bandelette urinaire).
- **D'une dénutrition importante** :
  - anorexie ou carence d'apport ;
  - maladie digestive, affection responsable de cachexie (cancer) ;
  - perte de poids et de masse musculaire, signes de Kwashiorkor (peau craquelée, décolorée, tombant en lambeaux, cheveux roux et cassants, apathie).
- **D'œdèmes cycliques idiopathiques** :
  - nécessité d'avoir éliminé les pathologies cardiaques, hépatiques et rénales ;
  - ils surviennent chez la femme en période d'activité génitale et se caractérisent par une prise de poids rapide en quelques jours ou durant la journée de 1,5 à 2 kg ; ils sont de localisation déclive, et souvent liés au cycle menstruel. Ils sont accompagnés d'une oligurie.

2. EXAMENS PARACLINIQUES

Ils visent selon le contexte à diagnostiquer une affection :

- **Cardiaque** :
  - électrocardiogramme ;
  - radiographie thoracique, échographie cardiaque.
- **Hépatique** :
  - albuminémie, INR et taux de prothrombine, dosage du facteur V, enzymes hépatiques ;
  - échographie hépatique et des voies biliaires.
- **Rénale** :
  - protéinurie (initialement par dépistage à la bandelette urinaire, puis par dosage quantitatif et qualitatif), sédiment urinaire, créatininémie, protidémie, albuminémie ;
  - échographie des reins et des voies urinaires.
- **Nutritionnelle** :
  - hypoprotidémie, diminution des concentrations des protéines nutritionnelles (albumine, préalbumine, transferrine).

C. Causes des œdèmes généralisés

Celles-ci sont résumées dans le tableau 2 :

Tableau 2. Causes des œdèmes généralisés

Pathologie	Cause
Insuffisance cardiaque globale	Cardiopathie ischémique, hypertensive, valvulaire, obstructive ou dilatée
Insuffisance cardiaque droite	Insuffisance respiratoire chronique Cœur pulmonaire chronique Pathologie valvulaire et shunt gauche-droite

Pathologie	Cause
Cirrhose hépatique	Éthylisme Hépatite chronique virale ou auto-immune Atteinte hépatique d'origine métabolique
Insuffisance rénale	Insuffisance rénale aiguë Insuffisance rénale chronique au stade pré-terminale
Néphropathie glomérulaire	Syndrome néphrotique (primitif ou secondaire) Syndrome néphritique (GNA)
Pré-éclampsie	HTA, insuffisance rénale au 3e trimestre de la grossesse
Dénutrition	Carence d'apport Malabsorption Affection catabolisante (infection chronique, cancer...)
Trouble de la perméabilité capillaire	Œdèmes cycliques idiopathiques Choc septique

V. TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE DES ŒDÈMES GÉNÉRALISÉS ET SURVEILLANCE

A. Traitement

Le traitement des œdèmes associe celui de leur cause à des mesures symptomatiques, qui seules seront traitées ici.

L'ensemble des mesures symptomatiques vise à induire un bilan sodé (et éventuellement hydrique) **négatif**, par le biais de la restriction des apports et de l'augmentation de l'élimination.

1. RESTRICTION DES APPORTS SODÉS

Un régime désodé apportant **2 à 4 g de NaCl** doit être prescrit en première intention. Il pourra être élargi s'il entraîne une anorexie.

En l'absence de signes biologiques (hyponatrémie) ou cliniques d'hyperhydratation intracellulaire, il n'y a pas lieu de restreindre les apports hydriques.

2. AUGMENTATION DE L'ÉLIMINATION DU SODIUM

Les diurétiques agissant au niveau de **la branche ascendante de l'anse de Henle** ont l'effet natriurétique le plus puissant (cf. question n° 176, chapitre 4) :

- Le furosémide et le bumétanide sont utilisés à des doses d'autant plus importantes que la fonction rénale est altérée.
- La forme injectable notamment en perfusion continue permet d'obtenir une natriurèse plus importante lorsque les œdèmes sont majeurs, ou résistants aux diurétiques *per os*.
- Les doses de furosémide utilisées vont de 20 à 500 mg *per os* ou par voie intraveineuse. La voie veineuse permet de titrer progressivement la posologie du diurétique et nécessite des posologies 2 fois inférieures.
- Les doses de bumétanide vont de 1 à 12 mg, les doses utilisées *per os* et par voie intraveineuse sont équivalentes.

Les diurétiques d'action **distale** ont un effet **synergique** avec les diurétiques de l'anse :

- La **spironolactone**, de par son effet anti-aldostérone, permet d'éviter l'hypokaliémie induite par les diurétiques de l'anse, en ayant un effet synergique sur la natriurèse. Elle est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale.
- L'**amiloride** a également un effet synergique avec les diurétiques de l'anse sur la natriurèse, particulièrement au cours du syndrome néphrotique. Elle est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale.
- Les **thiazidiques** du type hydrochlorothiazide ont un effet synergique sur la natriurèse, mais également sur la kaliurèse. L'association diurétique de l'anse – hydrochlorothiazide expose au risque d'hypokaliémie, mais elle est très efficace pour négativer la balance sodée, particulièrement chez les insuffisants cardiaques traités au long cours par diurétiques de l'anse.

La perfusion d'albumine ou d'autres expanseurs plasmatiques a des indications très limitées (cirrhose).

B. Surveillance

1. CLINIQUE

L'examen clinique permet d'apprécier l'évolution d'un syndrome œdémateux sur des paramètres simples :

- poids, évolution des œdèmes ;
- pouls, pression artérielle debout-couché.

Il faut limiter la perte de poids **à moins d'1 kg/jour** chez les sujets à risque de développement d'une insuffisance rénale fonctionnelle, notamment les sujets âgés, les diabétiques et les insuffisants rénaux chroniques.

2. BIOLOGIE

Elle évalue l'efficacité du traitement :

- **La natriurèse des 24 h** permet une évaluation objective de l'effet des diurétiques. Chez un malade ayant un régime désodé strict apportant moins de 2 g/j de NaCl (soit 34 mmol), une natriurèse supérieure à 40 mmol est nécessaire pour obtenir un bilan sodé négatif. Chez les sujets ambulatoires, elle permet d'évaluer la qualité du suivi de la restriction sodée. Elle évalue la tolérance du traitement.
- L'apparition d'**effets secondaires** sera surveillée :
  - insuffisance rénale fonctionnelle : dosage de l'urée et de la créatinine sanguines, de la protidémie, mesure de l'hématocrite ;
  - troubles ioniques : kaliémie (+++), natrémie.

FICHE FLASH

I. Définitions

- accumulation visible de fluide dans le tissu interstitiel.
- Anasarque :
  - œdèmes généralisés ;
  - et épanchements des cavités séreuses pleurales et péritonéales (ascite).

II. Physiopathologie des œdèmes

1. Altération de l'hémodynamique capillaire :
   - augmentation de la pression hydrostatique capillaire ;
   - diminution de la pression oncotique plasmatique ;
   - augmentation de la perméabilité capillaire.
2. Rétention de sodium et d'eau par le rein :
   - **primaire** : insuffisance rénale, syndrome néphrotique ;
   - **secondaire** à **hypovolémie « efficace »** : insuffisance cardiaque, cirrhose, SN.

III. Manifestations cliniques et biologiques des œdèmes généralisés

A. Signes cliniques :
   - si rétention hydrosodée > 3 % du poids du corps ;
   - bilatéraux et symétriques ; blancs, mous, indolores ; déclives, prenant le godet ;
   - anasarque ;
   - poids (surveillance de l'efficacité du traitement).

B. Signes biologiques associés aux œdèmes généralisés :
   - si hémodilution : diminution de l'hématocrite et de la protidémie.

IV. Orientation diagnostique en présence d'œdèmes généralisés

- Pathologie cardiaque : IVD ou d'insuffisance cardiaque globale.
  - examens : ECG, radiographie thoracique, échographie cardiaque.
- Pathologie hépatique (cirrhose éthylique ou virale) : ascite, hypertension portale (qs) et/ou insuffisance hépatocellulaire (qs) :
  - examens : albuminémie, INR, facteur V, enzymes hépatiques ; échographie hépatique.
- Pathologie rénale : syndrome néphrotique, insuffisance rénale :
  - examens : protéinurie, sédiment urinaire, créatininémie, protidémie, albuminémie ; échographie rénale.
- Dénutrition : anorexie ou carence d'apport ; diarrhée avec malabsorption :
  - examens : protéines nutritionnelles (albumine, préalbumine, transferrine).
- Œdèmes cycliques idiopathiques (femme en période d'activité génitale).
- Grossesse : pré-éclampsie (HTA, œdèmes, 3e trimestre).

V. Traitement des œdèmes généralisés

Principe : induire un bilan sodé négatif.

1. RESTRICTION DES APPORTS SODÉS

- Régime désodé : > 2 g de NaCl/j.
- Si hyponatrémie ou insuffisance rénale avancée : restreindre aussi les apports hydriques.

2. AUGMENTATION DE L'ÉLIMINATION DU SODIUM

- Diurétiques de l'anse (DA) :
  - Furosémide et Bumétanide : dose augmentée si la fonction rénale est altérée ;
  - IV si les œdèmes sont majeurs, ou résistants aux diurétiques *per os* :
    - Furosémide : 20 à 500 mg PO ou IV (titration progressive) intérêt de la perfusion continue si résistance ;
    - Bumétanide : 1 à 12 mg, posologies *per os* et IV équivalentes.
- *Diurétiques d'action distale* = synergie avec les diurétiques de l'anse :
  - spironolactone et amiloride : (épargneurs de potassium, contre-indiqués si IR sévère) ;
  - thiazidique (hydrochlorothiazide) : si résistance au traitement par DA au long cours.

3. SURVEILLANCE

- Natriurèse des 24 h (17 mEq de Na dans les urines = 1 g de NaCl).
- Détecter les effets secondaires du traitement diurétique :
  - insuffisance rénale fonctionnelle : urée, créatinine sanguines, protidémie, hématocrite ;
  - troubles ioniques : kaliémie (+++), natrémie.

Question 264. Module 11

OBJECTIFS

Objectifs généraux

➤ Savoir diagnostiquer une néphropathie glomérulaire.

- Décrire l'histologie d'un glomérule normal et les différentes lésions histologiques glomérulaires élémentaires.
- Savoir reconnaître un syndrome glomérulaire et les signes cliniques associés extrarénaux.
- Connaître les principales maladies générales et les principales maladies infectieuses virales et bactériennes pouvant se compliquer d'atteinte glomérulaire.
- Argumenter les procédures diagnostiques et discuter le diagnostic étiologique et différentiel en tenant compte de l'épidémiologie.
- Savoir expliquer au patient la réalisation d'une biopsie rénale et ses complications éventuelles.

➤ Connaître les signes de gravité et le pronostic des glomérulonéphrites chroniques.

➤ Argumenter les principes du traitement et de la surveillance clinique biologique d'un patient atteint d'une glomérulonéphrite chronique.

Syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes (LGM)

➤ Savoir diagnostiquer un syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes (LGM).

- Analyser et hiérarchiser les manifestations devant faire évoquer la maladie.
- Argumenter les procédures diagnostiques et discuter le diagnostic étiologique en tenant compte de l'épidémiologie.

➤ Argumenter les principes du traitement et de la surveillance.

- Énoncer les principales thérapeutiques, leur mode d'action et leurs effets indésirables, le bénéfice attendu et les différentes modalités de réponse (cortico-sensibilité, cortico-dépendance, cortico-résistance) et justifier les choix d'une attitude thérapeutique.
- Décrire les modalités de la surveillance et les informations à donner au patient.

Glomérulonéphrite extramembraneuse (GEM)

➤ Savoir diagnostiquer une glomérulonéphrite extramembraneuse.
- Analyser et hiérarchiser les manifestations devant faire évoquer la maladie.
- Argumenter les procédures diagnostiques et discuter le diagnostic étiologique en tenant compte de l'épidémiologie.

Néphropathie à IgA

➤ Savoir diagnostiquer une néphropathie à IgA.
- Analyser et hiérarchiser les manifestations devant faire évoquer la maladie.
- Argumenter les procédures diagnostiques et discuter le diagnostic étiologique (maladie de Berger, cirrhose, purpura rhumatoïde) et différentiel (GNA, Alport).

➤ Connaître les signes de gravité et le pronostic.

Glomérulonéphrite rapidement progressive (GNRP)

➤ Savoir diagnostiquer une glomérulonéphrite rapidement progressive (GNRP).
- Expliquer les principaux mécanismes physiopathologiques impliqués.
- Analyser et hiérarchiser les manifestations devant faire évoquer la maladie.
- Argumenter les procédures diagnostiques et discuter le diagnostic étiologique et différentiel.

➤ Savoir que la GNRP est une urgence diagnostique (PBR) et thérapeutique.

➤ Argumenter les principes du traitement et de la surveillance.
- Énoncer et principales thérapeutiques, leur mode d'action et leurs effets indésirables, le bénéfice attendu et justifier les choix d'une attitude thérapeutique.
- Décrire les modalités de surveillance et les informations à donner au patient.

Les néphropathies glomérulaires représentent 30 à 40 % des causes d'insuffisance rénale terminale. Elles sont hétérogènes à trois titres :

- Présentation clinique.
- Physiopathologie.
- Pronostic.

I. DIAGNOSTIC DE NÉPHROPATHIE GLOMÉRULAIRE

La classification des néphropathies glomérulaires repose sur les données de **l'histologie**. L'histologie du glomérule normal et la description des lésions glomérulaires élémentaires figurent en fin de chapitre. Cette classification repose sur la présence ou non d'une prolifération et de dépôts.

A. Les syndromes glomérulaires

1. SIGNES RÉNAUX

Une pathologie glomérulaire est évoquée devant l'un ou les deux signes suivants :

- **Protéinurie** :
  - composée principalement d'albumine, et parfois de γ globulines ;
  - avec ou sans : syndrome néphrotique (protéinurie > 3 g/24 h, albuminémie < 30 g/L).
- **Hématurie** :
  - microscopique avec hématies déformées ou cylindres hématiques ;
  - macroscopique sans caillots.

Trois autres signes peuvent être associés :

- **HTA** ;
- **œdèmes** ;
- **insuffisance rénale** : aiguë ou rapidement progressive ou chronique.

2. LES SIGNES EXTRA-RÉNAUX

Ils doivent être recherchés **de façon systématique** devant tout signe d'atteinte glomérulaire.

Tableau 1. Signes extra-rénaux

• Signes généraux : altération de l'état général, fièvre, anorexie, amaigrissement
• Arthralgies
• Douleurs abdominales
• Signes cutanés (purpura, livedo)
• Signes pulmonaires (hémoptysie), ORL (épistaxis)
• Signes neurologiques
• Autres : antécédents familiaux de néphropathie, surdité...

3. LES TESTS IMMUNOLOGIQUES

La prescription des tests immunologiques dépend des orientations diagnostiques.

Tableau 2. Tests utiles au diagnostic

• Anticorps anti-nucléaires et anti-ADN natifs
• Complément sérique CH_{50} et fractions C3, C4
• Anticorps anti-cytoplasme des polynucléraires neutrophiles (ANCA)
• Anticorps anti-membrane basale glomérulaire (MBG)
• Cryoglobulinémie
• Immunoélectrophorèse des protéines plasmatiques et urinaires
• Dosage pondéral des Immunoglobulines
• Sérologie VHB,VHC,VIH

4. LES GRANDS TABLEAUX SYNDROMIQUES

Les signes cliniques des néphropathies glomérulaires peuvent rester isolés ou s'associer en eux de manière variable.

Tableau 3. Les syndromes glomérulaires

Syndrome	Signes	Causes	Particularités
Syndrome néphrotique	Protéinurie > 3 g/24 h Albuminémie < 30 g/L	Toutes les néphropathies glomérulaires, surtout LGM, HSF, GEM, amylose	Œdèmes, anasarque Risque de thrombose Risque d'insuffisance rénale fonctionnelle
Syndrome néphritique aigu	Tableau brutal Oligurie Œdèmes Protéinurie Hématurie macro HTA IRA modérée	GN proliférative endocapillaire (GNA post-streptococcique)	Enfant Incidence en diminution Hypocomplémentémie Évolution favorable PBR non systématique
Syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive	IR s'installant en 2 à 8 semaines Protéinurie Hématurie Signes extra-rénaux	GN proliférative extra capillaire Polyangéite microscopique Maladie de Wegener Syndrome de Goodpasture	Signes extra rénaux +++ PBR indispensable Urgence Pronostic dominé par l'insuffisance rénale
Syndrome hématurique	Macro ou microscopique Récidivante	Néphropathie à IgA Syndrome d'Alport	Néphropathie à IgA = néphropathie glomérulaire la plus fréquente chez l'adulte
Syndrome de glomérulonéphrite chronique	Hématurie, protéinurie HTA Insuffisance rénale	Toutes les néphropathies glomérulaires	Intérêt de la prise en charge précoce Prévention de la progression de l'IRC

B. Principales maladies pouvant se compliquer d'une atteinte glomérulaire

Tableau 4. Principales maladies pouvant se compliquant d'atteinte glomérulaire

Maladies générales	Maladies infectieuses
• Diabète +++ • Lupus érythémateux disséminé • Vascularites • Amylose AA ou AL • Néoplasies	• **Virus** : – hépatite C – VIH – hépatite B • **Bactéries** – streptocoques – endocardite infectieuse

C. La biopsie rénale

Le diagnostic histologique repose sur la **biopsie rénale**.

Le malade aura été informé des bénéfices et des risques de la procédure.

- **Indications de la biopsie rénale** :
  - en général les syndromes de néphropathie glomérulaire doivent bénéficier d'un diagnostic histologique ;
  - chez l'enfant, on ne pratique pas de biopsie rénale en cas de syndrome néphrotique pur (associé à des lésions glomérulaires minimes) et en cas de syndrome néphritique aigu.
- **Intérêt** : il est triple :
  - intérêt diagnostic : le type histologique oriente l'enquête étiologique ;
  - intérêt thérapeutique : certaines néphropathies glomérulaires relèvent d'un traitement étiopathogénique ;
  - intérêt pronostic ++.
- **Modalités** : hospitalisation indispensable :
  - biopsie percutanée sous contrôle échographique ;
  - après anesthésie locale.
- **Complications** :
  - hématurie macroscopique, hématomes, fistules artério-veineuses ;
  - incidence : 4 à 10 %.
- **Contre-indications** :
  - rein unique ;
  - HTA mal contrôlée ;
  - thrombopénie, troubles de la coagulation. Le temps de saignement est systématiquement mesuré. Les antiagrégants plaquettaires sont arrêtés 8 à 10 jours avant le geste.

D. Signes de gravité, pronostic et principes du traitement des GN chroniques

1. SIGNES DE GRAVITÉ

L'évolution des néphropathies glomérulaires est très variable.

- Certaines **détruisent** le rein en quelques semaines (GNRP).
- D'autres ont un pronostic **excellent** (LGM cortico-sensible).
- D'autres enfin peuvent avoir une évolution **très lente** (néphropathies à IgA).

Les principaux facteurs pronostiques, communs aux diverses GN, sont :

- **Cliniques** :
  - degré d'insuffisance rénale au diagnostic ;
  - sévérité de l'HTA ;
  - degré de la protéinurie ;
  - sexe masculin.
- **Histologiques** :
  - pourcentage de croissants glomérulaires ;
  - sclérose glomérulaire ;

- fibrose interstitielle ;
- lésions vasculaires.

2. PRINCIPES DU TRAITEMENT

Le traitement des néphropathies glomérulaires comporte :

- **un traitement étio-pathogénique** : corticoïdes, immunosuppresseurs, échanges plasmatiques... Il dépend de la cause et sera discuté et prescrit en milieu spécialisé ;
- **un traitement symptomatique et néphroprotecteur**, visant à ralentir la progression de l'insuffisance rénale et qui comporte de façon indépendante et additive, le strict contrôle de la pression artérielle, la réduction de la protéinurie et l'emploi des IEC.

Tableau 5. Moyens du traitement symptomatique et néphroprotecteur

Restriction sodée	2-4 g NaCl/24h
Restriction protéique	Éviter les excès (< 1 g/kg/j)
Diurétiques	Diurétiques de l'anse à doses adaptées à la fonction rénale
Traitements antihypertenseurs	Si protéinurie > 0,5 g/j : l'objectif est PA < 130/80 mmHg IEC et diurétiques en 1re intention
Traitements à visée anti-protéinurique	IEC ou ARAII

IEC = inhibiteur de l'enzyme de conversion. ARAII = antagoniste du récepteur de l'angiotensine II.

Les principaux éléments de surveillance du traitement sont cliniques et biologiques.

- Surveillance clinique :
  - **poids ++** ;
  - signes de surcharge hydrosodée (œdèmes, anasarque...) ;
  - pression artérielle.
- Surveillance biologique :
  - créatininémie et clairance de la créatinine ;
  - ionogramme plasmatique (natrémie, kaliémie) ;
  - albuminémie ;
  - cholestérolémie, triglycéridémie ;
  - glycémie (pour les patients sous stéroïdes) ;
  - marqueurs sérologiques immunologiques selon la cause (tableau 2) ;
  - protéinurie des 24 heures ;
  - sédiment urinaire (hématurie) ;
  - natriurèse et urée urinaire (contrôle des apports alimentaires).

II. CLASSIFICATION SYNDROMIQUE DES PRINCIPALES NÉPHROPATHIES GLOMÉRULAIRES

Les néphropathies glomérulaires traitées dans ce chapitre sont la glomérulonéphrite à lésions glomérulaires minimes, la hyalinose segmentaire et focale, la

glomérulonéphrite extra membraneuse, la néphropathie à IgA, les glomérulonéphrites rapidement progressives et la glomérulonéphrite aigue ; qu'elles soient primitives ou secondaires.

A. Le syndrome néphrotique

La découverte d'un syndrome néphrotique fera rechercher essentiellement 3 néphropathies glomérulaires.

1. LA GLOMÉRULONÉPHRITE À LÉSIONS GLOMÉRULAIRES MINIMES

La glomérulonéphrite à lésions glomérulaires minimes (LGM) est la forme histologique typique d'une entité clinique aussi appelée néphrose lipoïdique.

■ Épidémiologie

- Principale cause de syndrome néphrotique chez **l'enfant** (80 % des cas avant l'âge de 8 ans).
- Beaucoup plus rare chez l'adulte (10 % des syndromes néphrotiques idiopathiques de l'adulte).
- Prédominance masculine.

■ Tableau clinique : la LGM de l'enfant

- Les principaux signes sont :
  - syndrome néphrotique **pur** ;
  - début **brutal**, parfois après un épisode infectieux ou une atopie ;
  - douleurs abdominales fréquentes ;
  - thrombose veineuse profonde ;
  - infection associée (hypogammaglobulinémie) : pneumopathie, péritonite.
- **Points importants**, il n'y a ni hématurie, ni HTA, ni insuffisance rénale organique et le complément sérique est normal.

■ Diagnostic

- Le diagnostic de certitude est histologique, mais chez l'enfant, **on ne réalise pas de biopsie rénale si les critères suivants sont réunis :**
  - syndrome néphrotique pur ;
  - absence d'antécédent familial de néphropathie ;
  - absence de signes extrarénaux ;
  - complément sérique normal.
- Si elle est réalisée, la biopsie montre des glomérules **optiquement normaux, sans dépôts**. La microscopie électronique montre une rétraction des pieds des podocytes.
- Chez l'enfant comme chez l'adulte, il existe des formes de passage entre :
  - LGM telle qu'elle est décrite ici ;
  - et la **hyalinose segmentaire et focale** (HSF). Le syndrome néphrotique est impur avec hématurie et HTA, et parfois insuffisance rénale progressive.

■ Pronostic et traitement

Le traitement repose sur le traitement symptomatique et la corticothérapie.

- Le traitement symptomatique est celui du syndrome néphrotique.
- La **corticothérapie** se prescrit selon le schéma suivant :
  - 2 mg/kg/jour pendant 4 semaines (sans dépasser 60 mg/j) ;
  - puis 2 mg/kg tous les 2 jours pendant 8 semaines ;
  - puis diminution :
    - 1,5 mg/kg tous les 2 jours pendant 2 semaines,
    - 1 mg/kg tous les 2 jours pendant 2 semaines,
    - 0,5 mg/kg tous les 2 jours pendant 2 semaines ;
  - puis arrêt.

Ce traitement s'accompagne d'un **régime pauvre en sucres** et d'une supplémentation quotidienne en **calcium** et **vitamine D**.

95 % des enfants seront en rémission complète dans les 4 premières semaines de traitement.

1er cas de figure : réponse au traitement (95 % des cas)

- 50 % des enfants vont guérir définitivement après une poussée unique ou après 2 ou 3 poussées espacées (qui nécessitent à chaque fois une reprise de la corticothérapie).
- 50 % feront des rechutes multiples (> 4) ou seront cortico-dépendants. Les traitements proposés alors sont résumés dans le tableau 6. Le pronostic reste favorable (seuls 5 à 10 % garderont des séquelles à l'âge adulte).

Tableau 6. Traitement des formes corticodépendantes ou à rechutes multiples

Traitement	Risque
Corticothérapie prolongée (à prendre toutes les 48 h)	• Retard de croissance +++ • Autres complications de la corticothérapie
Ciclosporine (efficacité voisine de 50 %)	• Néphrotoxicité
Cyclophosphamide ou chlorambucil pendant 8 à 12 semaines	• Cytopénie • Risque gonadique +++ (azoospermie)
Levamisole (mode d'action inconnu)	?

Les patients et leurs parents devront être informés des effets indésirables liés à ces traitements.

2e cas de figure : non réponse au traitement (5 % des cas)

Il faut alors :

- faire une **biopsie rénale** (recherche une hyalinose segmentaire et focale ou une prolifération mésangiale diffuse) ;
- tenter la **ciclosporine** (30 à 40 % de rémissions).

L'évolution se fait alors fréquemment vers l'insuffisance rénale chronique.

Cas particulier de l'adulte

Chez l'adulte, il y a plusieurs particularités :

- La biopsie rénale est **systématique**.
- Le schéma de prescription des corticoïdes est **différent** : 1 mg/kg/j à poursuivre 1 mois après la rémission puis diminution lente sur 6 mois.
- La non-réponse aux stéroïdes au-delà de 12 semaines, qui définit la corticorésistance est **plus fréquente** que chez l'enfant (20 % des cas).
- La LGM de l'adulte peut être **secondaire** (tableau 7).

Tableau 7. LGM secondaires

Causes médicamenteuses	• AINS • Interféron • Rifampicine (exceptionnel) • Lithium (exceptionnel)
Causes hématologiques	• Maladie de Hodgkin • Rarement lymphome non hodgkinien

2. LA HYALINOSE SÉGMENTAIRE ET FOCALE

Épidémiologie

- La hyalinose segmentaire et focale (HSF) représente 10 à 15 % des syndromes néphrotiques de l'enfant et 15 à 20 % des syndromes néphrotiques de l'adulte notamment chez l'homme.
- La HSF correspond à une **lésion**, non à une maladie.
- Elle est favorisée par un terrain génétique (origine africaine).

Tableau clinique

- La **protéinurie** est souvent importante et non sélective, mais le syndrome néphrotique peut être absent.
- Dans certains cas, la protéinurie est associée à une hématurie microscopique, une hypertension artérielle, ou une insuffisance rénale.

Diagnostic positif

- Le diagnostic repose sur la **biopsie rénale**.
- En microscopie optique, il existe des dépôts hyalins et des lésions de sclérose focale (dans certains glomérules) et segmentaire (seulement une partie du glomérule est touchée) prédominant au début sur les glomérules du cortex profond.
- En immunofluorescence, on note la présence de quelques dépôts d'IgM et de C3 dans les lésions segmentaires.

Pronostic des formes idiopathiques

- L'évolution est **péjorative** avec survenue d'une insuffisance rénale chronique progressive chez 25 % des enfants et 70 % des adultes.

- Cette évolution vers l'insuffisance rénale terminale **se fait en 5 à 20 ans**.
- La présence d'un syndrome néphrotique constitue un élément de **mauvais pronostic**.
- Le risque de **récidive** de la maladie sur le transplant rénal est élevé (30 à 35 %).
- La corticothérapie doit être maintenue à dose forte (1 mg/kg/jour chez l'adulte) pendant 4 mois avant de conclure à une cortico-résistance.

■ Diagnostic étiologique

Les causes des HSF sont multiples (tableau 8).

Tableau 8. Causes des HSF

1. Néphropathies congénitales :
   - agénésie rénale
   - hypoplasie rénale segmentaire
2. Reflux vésico-urétéral
3. Causes acquises de réduction néphronique (en particulier au cours des néphropathies vasculaires)
4. Infection par le VIH
5. Autres :
   - obésité, diabète
   - consommation d'héroïne
   - drépanocytose et hypoxie rénale chronique
6. Idiopathiques, de loin les plus fréquentes

Il est important de souligner que l'apparition de lésions de HSF est un mécanisme important d'aggravation **des lésions rénales au cours des néphropathies.**

3. LA GLOMÉRULONÉPHRITE EXTRA-MEMBRANEUSE

■ Épidémiologie

- **Première cause** de syndrome néphrotique chez l'adulte (40 % des cas).
- Encore plus fréquente après l'âge de 60 ans.
- Rare chez l'enfant (< 5 % des cas).
- Prédominance masculine.

■ Tableau clinique

- Dans plus de 85 % des cas, il existe un **syndrome néphrotique**.
- Le syndrome néphrotique est le plus souvent **impur** :
  - avec hématurie microscopique (dans 70 % des cas) ;
  - avec HTA et insuffisance rénale chronique (dans 30 % des cas).
- La GEM peut être :
  - **primitive** (85 % des cas) ;
  - ou **secondaire** (15 % des cas). Le tableau 9 résume les principales causes de GEM secondaires.

Tableau 9. Causes des GEM secondaires

Cancers solides	• Surtout si âge > 50 ans • Cancers pulmonaires, mammaires, coliques + les mélanomes
Lupus érythémateux disséminé	• Femme de 20 à 55 ans • La GEM peut précéder les autres signes • Présence de dépôts glomérulaires de C_{1q} en plus
Sarcoïdose	• Cause rare
Infections	• Causes classiques mais rares ++ (syphilis, lèpre, filariose, hépatite B)
Médicaments	• Sels d'or (1 à 5 % des patients traités) • D-pénicillamine

De façon caricaturale, on peut donc distinguer **3 types de patients avec GEM** :

- Homme < 50 ans → GEM idiopathique.
- Homme ou femme > 50 ans → GEM possiblement secondaire.
  Les examens suivants doivent alors être réalisés :
  - radiographie de thorax ;
  - examen ORL et fibroscopie bronchique surtout si le patient est fumeur ;
  - ± colonoscopie.
- Femme < 50 ans → recherche de lupus.

La **thrombose des veines rénales** est une complication particulièrement fréquente au cours des GEM (cf. question 328, chapitre 8).

■ Diagnostic

Il repose sur **la biopsie rénale** (voir planche couleur) qui montre :

- En optique :
  - une absence de prolifération cellulaire ;
  - une MBG normale (stade I) ou épaissie et spiculée sur son versant externe (stades II et III).
- En immunofluorescence : **dépôts extramembraneux** (= sur le versant externe de la MBG, aux pieds des podocytes) constitués d'IgG et de C_3.

■ Pronostic et traitement

- L'évolution des GEM est **variable**, mais **souvent favorable** :

> - 25 % des cas : rémission spontanée ;
> - 50 % des cas : persistance du syndrome néphrotique sans insuffisance rénale chronique ;
> - 25 % des cas : insuffisance rénale chronique lentement progressive.

- Le traitement est avant tout **symptomatique** et **anti-protéinurique** (cf. *supra*).

Certaines formes avec syndrome néphrotique sévère ou insuffisance rénale chronique débutante font discuter en milieu spécialisé un traitement immunosuppresseur.

B. Le syndrome hématurique

LA GLOMÉRULONÉPHRITE À DÉPÔTS MÉSANGIAUX D'IGA

La glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'IgA était souvent appelée maladie de Berger, du nom de son découvreur. Le terme de « Néphropathie à IgA » est maintenant le plus utilisé.

■ Épidémiologie

- **La plus fréquente** des glomérulonéphrites observées dans le monde.
- incidence de 25 par million d'habitants et par an.
- La prévalence dans la population générale est de **1,5 ‰ habitants** pour les formes symptomatiques.
- Touche essentiellement **l'adulte jeune**, prédominance masculine.
- Il existe de rares formes familiales.

■ Tableau clinique

Il est dominé par **l'hématurie** :

- **Hématurie macroscopique récidivante**, sans caillots ni douleurs, typiquement survenant après un épisode infectieux ORL.
- **Hématurie microscopique isolée et asymptomatique**, généralement découverte lors d'un examen systématique (médecine du travail...).
- **Ou hématurie microscopique et protéinurie**, car cette dernière est présente dans 80 % des cas.
- Les autres signes sont :
  - syndrome néphrotique (rare) ;
  - HTA ;
  - insuffisance rénale chronique ;
  - augmentation des IgA sériques : dans 50 % des cas. Le complément sérique est normal.

■ Diagnostic

Il repose sur **la biopsie rénale** (voir planche couleur) qui met en évidence :

- des lésions mésangiales (augmentation du mésangium volontiers segmentaire, parfois prolifération mésangiale) ;
- des dépôts mésangiaux généralisés et diffus d'IgA.

Ces dépôts d'IgA peuvent se voir également au cours des cirrhoses et du purpura rhumatoïde (tableau 10).

■ Pronostic et traitement

- Le pronostic de la néphropathie à IgA est **très variable.** En règle, la maladie progresse **très lentement**.

- On admet qu'environ 50 % des patients vont développer une insuffisance rénale terminale dans les 25 ans qui suivent le diagnostic.
- Les **facteurs de mauvais pronostic** sont un taux élevé de protéinurie, l'hypertension artérielle, la présence d'une fibrose interstitielle ou de lésions vasculaires sur la biopsie.
- Il n'y a à ce jour **aucun traitement codifié** de la néphropathie à IgA. Le traitement est celui de toute néphropathie glomérulaire chronique :
  - traitement **symptomatique** et **néphro-protecteur** (cf. *supra*) ;
  - des études récentes semblent faire état d'un certain bénéfice des corticoïdes ou immunosuppresseurs dans certaines formes graves.
- Au stade d'insuffisance rénale terminale, la transplantation rénale doit être proposée malgré un taux de récidive sur le greffon d'environ 40 % après 2 ans. En effet, cette récidive est en règle « peu parlante » cliniquement et n'altère la fonction rénale qu'après une dizaine d'années ou plus.

Tableau 10. Autres pathologies avec dépôts mésangiaux d'IgA

	Cirrhose	**Purpura rhumatoïde**
Terrain	Adulte	Enfant
Incidence	Au moins 25 % des patients cirrhotiques	Cause fréquente d'insuffisance rénale chez l'enfant
Histologie	Prolifération mésangiale, souvent discrète Dépôts d'IgA	Prolifération mésangiale mais aussi épithéliale (croissants) Dépôts d'IgA + C3 + IgG + IgM + fibrine
Protéinurie et hématurie	Présentes dans 10 % des cas	Constantes
Fonction rénale	Normale	Insuffisance rénale fréquente parfois aiguë (tableau de GNA ou GNRP)
Signes extrarénaux	Signes liés à la cirrhose	• Purpura orthostatique • Arthrites • Diarrhée sanglante ou syndrome occlusif

■ Diagnostic différentiel

Avant la biopsie rénale, on peut évoquer :

- Une **glomérulonéphrite aiguë** devant un tableau initial bruyant avec hématurie macroscopique.
- Un **syndrome d'Alport** qui se traduit par une hématurie macroscopique ou microscopique, avec souvent insuffisance rénale, protéinurie non néphrotique. Chez un homme jeune, les signes en faveur du syndrome d'Alport sont alors :
  - **l'atteinte familiale** (transmission liée à l'X) ;
  - les signes associés : surdité de perception, anomalies ophtalmologiques (lenticône antérieur).

C. Le syndrome de glomerulonéphrite rapidement progressive

LES GLOMÉRULONÉPHRITES PROLIFÉRATIVES EXTRA-CAPILLAIRES

Les GN extra-capillaires relèvent d'une **définition histologique** : mise en évidence sur la biopsie de « **croissants extra-capillaires** » (prolifération de cellules épithéliales, avec afflux de cellules inflammatoires et dépôts de fibrine traduisant la nécrose glomérulaire). La traduction clinique est celle d'une **insuffisance rénale aiguë ou rapidement progressive, d'origine glomérulaire**. Les GNRP qui étaient rares sont en augmentation, notamment chez les sujets âgés.

■ Épidémiologie, mécanismes physiopathologiques

Les mécanismes physiopathologiques impliqués sont au nombre de 3.

Tableau 11. Mécanismes physiopathologiques

Mécanisme	Pathologie	Topographie des dépôts
Dépôts d'anticorps anti-MBG	Syndrome de Goodpasture	Dépôts linéaires d'IgG
Médiation par les ANCA (vascularites dites pauci-immunes)	• Granulomatose de Wegener • Polyangéïte microscopique • GN extracapillaire isolée	Pas de dépôts d'Ig, mais dépôts de fibrine dans les croissants et les foyers de nécrose
Dépôts de complexes immuns circulants	• Purpura rhumatoïde • Cryoglobulinémie • Lupus érythémateux disséminé • Maladie sérique • Vascularite d'origine infectieuse	Dépôts granuleux d'Ig

■ Le syndrome de Goodpasture

Bien que **rare**, le syndrome de Goodpasture est le prototype du syndrome pneumorénal défini par :

- une **GNRP** ;
- une **hémorragie intra-alvéolaire** ;
- la **présence d'anticorps anti-MBG circulants** et fixés de façon linéaire le long de la MBG. L'anticorps est dirigé contre un antigène du domaine NC-1 de la chaîne alpha-3 du collagène de type IV (antigène absent dans le syndrome d'Alport).

Tableau 12. Signes du syndrome de Goodpasture

Terrain	Homme 30 à 45 ans
Signes pulmonaires	• Souvent révélateurs • Dyspnée et détresse respiratoire • Hémoptysies • Infiltrats bilatéraux • Hémorragie alvéolaire (sidérophages)
Signes rénaux	• Syndrome de GNRP • Insuffisance rénale souvent oligo-anurique
Biopsie rénale	• GNRP avec croissants épithéliaux • Dépôt linéaire d'IgG le long de la MBG
Anomalies biologiques	• Syndrome inflammatoire • Présence d'anticorps anti-MBG circulants ++ • Anémie liée aux hémorragies pulmonaires
Traitement symptomatique	• Épuration extrarénale si besoin • Diurétiques de l'anse • O_2 nasal • Transfusions de culots globulaires
Traitement « spécifique »	• Corticoïdes (15 mg/kg/j pendant 3 jours, puis 1 mg/kg/j pendant 6-8 semaines) • Échanges plasmatiques ++ • Cyclosphosphamide
Pronostic	• Pulmonaire : bon mais risque de rechutes • Rénal : médiocre mais rechutes rares

Tous les « syndromes pneumo-rénaux » ne sont pas des syndromes de Goodpasture :

Tableau 13. Causes des « syndromes pneumo-rénaux »

• Syndrome de Goodpasture • Granulomatose de Wegener • Polyangéite microscopique • Insuffisance rénale avec œdème pulmonaire de surcharge • IRA (glomérulaire ou non) avec pneumopathie infectieuse

■ Les vascularites pauci-immunes

- Les GNRP pauci-immunes ont en commun :
  - **l'absence de dépôts significatifs d'immunoglobulines** dans les glomérules ;
  - et la présence dans le sérum **d'anticorps anticytoplasme des polynucléaires** (ANCA).
- Ces ANCA ont un rôle pathogène.

- Les ANCA peuvent être de 2 types selon l'aspect de la fluorescence sur les polynucléaires :
  - **ANCA cytoplasmiques** (c-ANCA) : ils sont dirigés contre la protéinase 3 et sont plutôt associés à la granulomatose de Wegener ;
  - **ANCA périnucléaires** (p-ANCA) : ils sont dirigés contre la myéloperoxydase et sont associés aux polyangéites microscopiques.

Tableau 14. Signes cliniques et biologiques des GN pauci-immunes

	Granulomatose de Wegener	Polyangéite microscopique
Signes généraux	Fièvre, amaigrissement, arthralgies, myalgies, purpura, livedo, hyperleucocytose, CRP élevée	
Signes rénaux	GNRP avec IRA	
Signes extrarénaux	• Sinusite, ulcérations nasales et pharyngées, otite • Uvéite, kératite • Toux, dyspnée, hémoptysies, infiltrats ou nodules pulmonaires → Signes fréquents	• Douleurs abdominales • Infiltrats pulmonaires • Insuffisance coronaire → Signes parfois absents (atteintes rénale isolée ++)
Histologie rénale	GN extracapillaire. avec parfois granulomes constitués de cellules épithéliales et de cellules géantes	GN extracapillaire. avec infiltrat périvasculaire non granulomateux (cf. planche couleur)
ANCA	• (+) dans 90 % des cas • De type c-ANCA, anti-protéinase 3	• (+) dans 80 % des cas • De type p-ANCA, anti-myélopéroxydase

- Le traitement **spécifique** des vascularites pauci-immunes repose sur la corticothérapie et le cyclophosphamide.
- Avec ces traitements, **la survie rénale** à 5 ans est évaluée à 75 % pour la granulomatose de Wegener et à 40 % pour les autres glomérulonéphrites pauci-immunes.
- La **surveillance** du traitement repose sur :
  - les signes cliniques ;
  - la créatininémie ;
  - la NFS et la CRP ;
  - et la quantification des ANCA.
- Le traitement n'est efficace qu'en l'absence de lésions rénales fibreuses étendues. La biopsie rénale, outre son intérêt diagnostique, a donc également un **intérêt pronostic et thérapeutique**.

■ Les GNRP médiées par les complexes immuns

Elles sont caractérisées par des **dépôts glomérulaires abondants d'immunoglobulines**, dont la nature est résumée dans le tableau 15. La prolifération extracapillaire qui **se surajoute** à prolifération endocapillaire entraîne une présentation inhabituelle de la néphropathie en cause.

Tableau 15. Les GN extracapillaires par complexes immuns

Pathologie	Dépôts glomérulaires
Lupus érythémateux disséminé	IgG + IgM, C_3, C_{1q}
Cryoglobulinémie mixte	IgG-IgM
Purpura rhumatoïde	IgA

D. Le syndrome néphritique aigu

- Le syndrome néphritique aigu est synonyme de celui de **glomérulonéphrite aiguë (GNA)**, terme qui décrit une néphropathie glomérulaire dont l'atteinte histologique est une prolifération endocapillaire.
- Le syndrome de GNRP et le syndrome de GNA peuvent être confondus, mais l'insuffisance rénale est transitoire dans la GNA et persiste dans la GNRP.
- La forme typique est la glomérulonéphrite aiguë **post-streptococcique**. Le tableau rénal succède 15 jours après à un épisode infectieux souvent ORL.
- La biopsie rénale montre une prolifération de cellules mésangiales et endothéliales avec afflux de cellules inflammatoires **endocapillaires.** En immunofluorescence, on observe de volumineux dépôts granuleux de C3 qui forment des « Humps » souvent visibles au microscope optique.
- La présence d'anticorps anti-streptolysine et une **hypo-complémentémie** sont des critères diagnostiques importants.

Le traitement est **exclusivement** symptomatique et le pronostic est **excellent** dans la forme typique post-streptococcique avec guérison sans séquelles chez 90 % des enfants et 80 % des adultes.

III. AUTRES NÉPHROPATHIES GLOMÉRULAIRES

Les néphropathies glomérulaires rencontrées lors des principales maladies générales sont traitées dans leurs chapitres respectifs. Il s'agit des néphropathies du **diabète**, du **lupus érythémateux**, du **myélome**. Nous ne détaillerons ici que l'atteinte rénale des amyloses.

Les amyloses

1. DÉFINITION

- Les amyloses sont un ensemble de maladies caractérisées par le **dépôt** localisé au rein ou le plus souvent diffus, d'une **substance amorphe** constituée de protéines insolubles ayant une conformation fibrillaire, qui prennent la coloration du **rouge Congo** (du fait de l'organisation des dépôts en feuillets bêta-plissés).

- On distingue :
  - les amyloses **AA** (dérivées de la protéine A), compliquant des maladies inflammatoires chroniques : polyarthrite rhumatoïde, maladie de Crohn, recto-colite hémorragique, cancer (rein), infections prolongées (ostéomyélite) ;
  - les amyloses **AL** (dérivées de chaînes légères d'immunoglobulines, principalement lambda). Ces amyloses sont traitées dans le chapitre 16 ;
  - les amyloses **héréditaires**, en particulier la maladie périodique ou fièvre méditerranéenne familiale.

2. TABLEAU CLINIQUE

- Les amyloses sont fréquemment révélées par **un syndrome néphrotique intense** :
  - sans hématurie ni HTA ;
  - persistant malgré l'insuffisance rénale ;
  - avec présence de deux gros reins ;
  - avec présence d'une acidose tubulaire.
- Le syndrome néphrotique est associé à **d'autres localisations** de la maladie :
  - hépatomégalie ;
  - macroglossie ;
  - multinévrite ;
  - diarrhée ;
  - atteinte cardiaque ;
  - neuropathie autonome...

3. PRONOSTIC ET TRAITEMENT

- Il n'y a pas de traitement spécifique de l'amylose AA en dehors du traitement de la cause qui limite la progression des lésions.
- Le traitement de l'amylose AL est évoqué dans le chapitre 16.
- Dans la maladie périodique, la colchicine prévient les crises douloureuses abdominales, les poussées fébriles, et également les dépôts d'amylose dans le rein.

POUR EN SAVOIR PLUS...

Les maladies glomérulaires ne sont pas toutes des « glomérulonéphrites », terme qui sous entend un mécanisme inflammatoire. Le terme de glomérulopathie est volontiers utilisé pour supprimer cet aspect trop restrictif.

Sur le plan étiologique, on individualise :

- *les glomérulopathies primitives, lorsque aucune cause n'est retenue ;*
- *les glomérulopathies secondaires lorsqu'il s'agit de l'atteinte rénale d'une maladie générale (diabète, lupus, vascularite, amylose...) ;*
- *les glomérulopathies héréditaires ou prédominent les anomalies de la membrane basale glomérulaire (syndrome d'Alport).*

Nous avons opté pour une approche clinique des glomérulopathies en indiquant pour chaque syndrome les atteintes histologiques les plus attendues. Les glomérulopathies peuvent aussi être abordées par l'histologie.

HISTOLOGIE DU GLOMÉRULE NORMAL ET LÉSIONS GLOMÉRULAIRES ÉLÉMENTAIRES

1. HISTOLOGIE DU GLOMÉRULE NORMAL

Le glomérule est une structure spécialisée qui assure la ***filtration glomérulaire****. Le filtre glomérulaire est perméable à l'eau et aux solutés de faible poids moléculaire. Il retient les protéines de poids moléculaire supérieur à 50 kD et les molécules fortement chargées négativement. La structure du glomérule est représentée dans la figure 1.*

• Il existe 3 types de cellules glomérulaires :

- ***les cellules épithéliales*** *:*
  - *cellules épithéliales pariétales : elles tapissent la capsule de Bowman,*
  - *cellules épithéliales viscérales (ou podocytes) : elles sont en contact avec la membrane basale glomérulaire (MBG) ; elles ont des extensions cellulaires appelées pédicelles ;*
- ***les cellules endothéliales*** *: elles sont fenestrées ; elles constituent la paroi capillaire et reposent sur le versant interne de la MBG ;*
- ***les cellules mésangiales*** *: elles constituent le mésangium qui est un tissu de soutien. Elles ont des extensions cellulaires étendues parfois sur toute la circonférence du capillaire. Elles élaborent de nombreuses protéines de la matrice extracellulaire et sont capables de se contracter, modulant ainsi la surface de filtration glomérulaire.*

• ***La membrane basale glomérulaire*** *couvre l'ensemble des anses capillaires de l'endothélium. La* ***barrière de filtration*** *est donc constituée :*

- *sur son versant dit interne par la cellule endothéliale ;*
- *par la membrane basale glomérulaire, (constituée de 3 couches) ;*
- *et sur le versant dit externe par le podocyte et ses pédicelles reliés les uns aux autres par les diaphragmes de fente.*

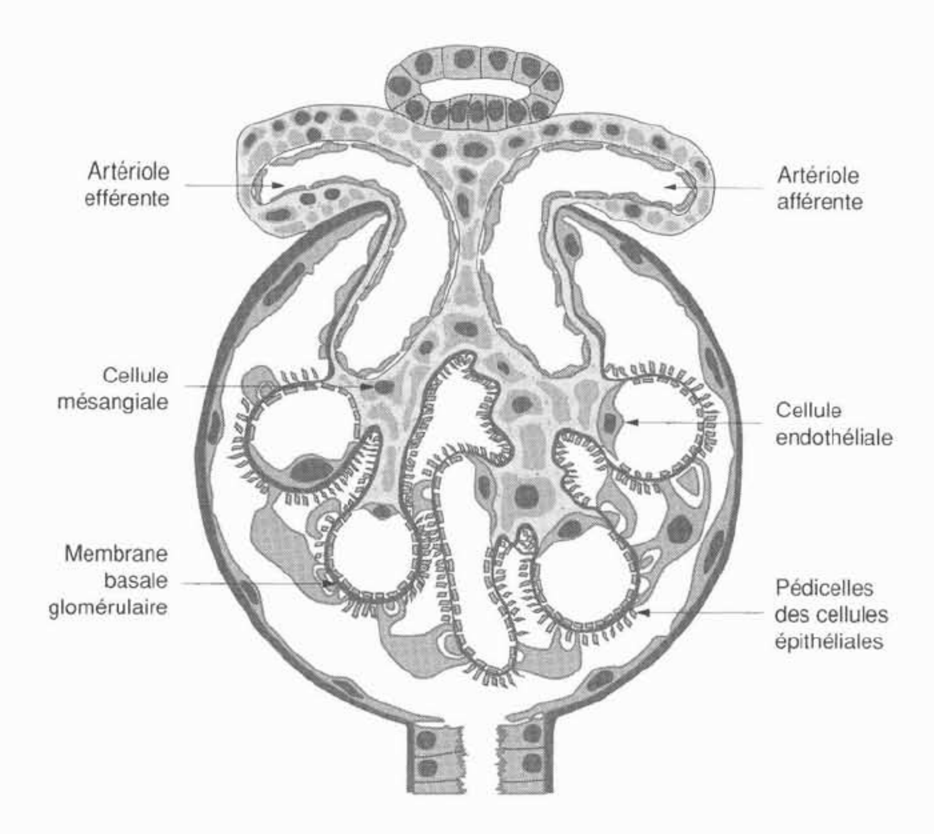


Figure 1. Glomérule

• ***L'appareil juxta-glomérulaire*** *est au contact direct du glomérule et est constitué par :*

- *les artérioles afférentes et efférentes ;*
- *et la macula densa (elle-même constituée de cellules particulières du tubule distal) ;*
- *cet appareil produit de la* ***rénine*** *et joue un rôle fondamental dans la régulation de la filtration glomérulaire.*

• *Trois techniques d'étude du glomérule sont utilisées :*

- ***l'histologie « standard »*** *au microscope optique (voir planche couleur) ; utilisant les colorations PAS, trichrome et argentique ;*
- *l'examen par* ***immunofluorescence*** *(utilisant des anticorps dirigés contre les IgG, les IgA, les IgM, le C3, le C1q, les chaînes légères d'immunoglobines kappa et lambda, et la fibrine) ;*
- *l'examen en* ***microscopie électronique*** *qui permet d'étudier la structure de la membrane basale glomérulaire (syndrome d'Alport...) et des podocytes.*

2. LES LÉSIONS GLOMÉRULAIRES ÉLÉMENTAIRES

Selon leur ***étendue****, les lésions observées peuvent être :*

- ***segmentaires*** *(une partie du glomérule) ou* ***généralisées*** *(tout le glomérule) ;*
- ***focales*** *(quelques glomérules) ou* ***diffuses*** *(tous les glomérules).*

D'une manière très schématique, les lésions glomérulaires ***élémentaires*** *sont au nombre de 4.*

1. *La* ***prolifération cellulaire*** *: tous les types cellulaires présents peuvent être concernés. Les corrélations anatomo-cliniques sont résumées dans le tableau suivant.*

Prolifération cellulaire

Dénomination	Type cellulaire qui prolifère	Traduction clinique
Prolifération mésangiale	*Cellules mésangiales*	*Nombreuses pathologies aiguës ou chroniques. Pas d'IRA* associée*
Prolifération endocapillaire	*Cellules endothéliales, polynucléaires et monocytes*	*Atteinte inflammatoire aiguë (GNA)**
Prolifération extracapillaire	*Cellules pariétales*	*IRA d'origine glomérulaire (GNRP avec « croissants »)*

** IRA : insuffisance rénale aiguë ; GNA : glomérulonéphrite aiguë*
GNRP : glomérulonéphrite rapidement progressive

2. *La* ***sclérose*** *(ou fibrose) : c'est l'accumulation d'un matériel de nature collagène. Ce processus détruit le glomérule en lui donnant l'aspect de pain à cacheter.*
3. ***Les dépôts d'immunoglobulines*** *(IgG, IgM, IgA) ou de complément. Le tableau suivant résume les différentes localisations possibles.*

Les dépôts d'Immunoglobulines

Type	Siège
Mésangiaux	*Au sein du mésangium*
Endomembraneux	*Espace sous endothélial (versant interne de la MBG)*
Extramembraneux	*Au contact des podocytes (versant externe de la MBG)*

4. ***Les dépôts non immunologiques.***
Ils sont constitués :
- *de dépôts hyalins (hyalinoses segmentaires et focales) ;*
- *de dépôts amyloïdes (amyloses de tous types) ;*
- *de protéines et de matrice extracellulaires glycosylées (diabète).*

Glomérulopathie	Prolifératioon	Dépôts
Lésions glomérulaires minimes	*Non*	*Non*
Hyalinose segmentaire et focale	*Non*	*Oui (hyalins, IgM)*
GN extra membraneuse	*Non*	*Oui (IgG)*
Néphropathie à IgA	*Parfois*	*Oui (IgA)*
Glomérulonéphrites rapidement progressives	*Oui*	*Selon l'étiologie*
Glomérulonéphrite aigue / Syndrome néphritique aigu	*Oui*	*Oui (C3)*

CHAPITRE 11 ➤ NÉPHROPATHIES DIABÉTIQUES

Question 233. Module 11

OBJECTIFS

- Connaître l'épidémiologie de la néphropathie diabétique.
- Connaître et savoir diagnostiquer les différents stades de la néphropathie diabétique.
- Argumenter les principes du traitement préventif de la néphropathie diabétique.
- Savoir adapter la surveillance et la prise en charge diététique et médicamenteuse du diabétique au stade de la néphropathie.
- Comprendre l'importance de la prise en charge multidisciplinaire de la néphropathie diabétique et savoir l'expliquer au patient.
- Connaître les objectifs thérapeutiques consensuels de la néphropathie diabétique.
- Expliquer les mécanismes physiopathologiques de la néphropathie diabétique et de ses facteurs de progression.

I. ÉPIDÉMIOLOGIE

- La néphropathie diabétique (ND) est la **première cause** d'insuffisance rénale terminale dans les pays occidentaux : 25 à 50 % des patients arrivant en insuffisance rénale terminale.
- Plus de **90 %** des diabétiques ont un diabète de type 2.
- En raison de l'épidémie mondiale prévisible du diabète évoluant parallèlement à l'hyperalimentation, les patients avec un **diabète de type 2** représentent la plupart des patients diabétiques mis en dialyse.
- L'incidence de l'insuffisance rénale terminale liée au diabète augmente également en raison de l'allongement de la survie cardio-vasculaire dû à l'amélioration de la prise en charge et un vieillissement de la population.
- **Des facteurs génétiques et d'environnement** concourent à la survenue et l'aggravation de la néphropathie diabétique :
  - il existe une agrégation familiale de néphropathie diabétique (un diabétique ayant dans sa famille un diabétique atteint de néphropathie, a un risque très important de développer lui-même une complication rénale) ;

– certains groupes ethniques (sujets noirs américains, sujets d'origine hispanique ou asiatique) semblent particulièrement prédisposés à la fois au diabète et à la néphropathie diabétique ;
– dans les zones francophones, ce risque est plus élevé aux Antilles, à l'île Maurice, chez les Indiens de Pondichery, en Polinésie et en Nouvelle Calédonie.

II. HISTOIRE NATURELLE

L'atteinte rénale du diabète de type 1 et de type 2 ont beaucoup d'aspects communs mais diffèrent par quelques points.

A. Diabète de type 1

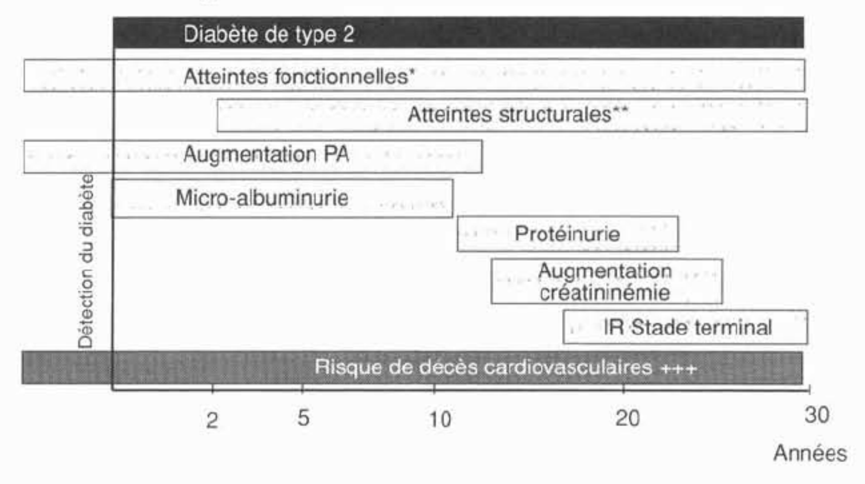
- **Stade initial** :
  – à la suite de la polyurie initiale et de l'acidocétose qui inaugurent la maladie diabétique de type 1, la fonction rénale est habituellement normale ;
  – à ce stade précoce, il existe une augmentation du débit de filtration glomérulaire (appelée « hyperfiltration glomérulaire ») avec augmentation parallèle de la taille des reins. Cette hyperfiltration glomérulaire dépend en grande partie du degré de contrôle glycémique.
- **Stade intermédiaire** :
  – après une dizaine d'années, 25 % des patients ont une augmentation de l'excrétion urinaire d'albumine supérieure à 30 mg/24 h (« microalbuminurie », voir encadré, p. 148) ;
  – en l'absence de traitement efficace, l'albuminurie s'aggrave progressivement jusqu'à une protéinurie détectable à la bandelette réactive urinaire (albumine > 300 mg/j) et une hypertension artérielle (HTA) s'installe ;
  – le délai entre l'apparition de la microalbuminurie et celle de la protéinurie peut être compris entre 2 et 5 ans ;
  – l'intensification des traitements antidiabétique par insuline et antihypertenseur par inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA2) permet de prolonger significativement cet intervalle et retarde l'apparition des phases ultérieures de l'atteinte rénale.
- **Stade avancé** :
  – au stade de la protéinurie et de l'HTA, la filtration glomérulaire diminue rapidement en l'absence de traitement ;
  – une insuffisance rénale terminale peut dans ces conditions s'installer en moins de 5 ans.
- Les différents stades évolutifs sont résumés dans le tableau 1.

Tableau 1. Les différents stades évolutifs de la néphropathie diabétique (ND)

1	Diagnostic	• Hypertrophie (gros reins) • Hyperfonction (hyperfiltration glomérulaire)
2	2-5 ans	Silencieux
3	5-10 ans	Néphropathie débutante • Microalbuminurie (30 à 300 mg/24 h) • Pression artérielle normale haute
4	10-20 ans	Néphropathie avérée • Protéinurie (albuminurie > 300 mg/24 h) • HTA chez 75 % des patients • Syndrome néphrotique (SN) fréquent • Progression de l'insuffisance rénale
5	20 + ans	Insuffisance rénale terminale • Nécessité de dialyse et/ou transplantation rénale (+/– pancréatique)

B. Diabète de type 2

- À la différence du type 1, les diabétiques de type 2 se présentent souvent **d'emblée avec une HTA et une microalbuminurie**.
- Dans ce contexte, la microalbuminurie reflète non seulement un risque de développer une maladie rénale, mais aussi constitue **un marqueur puissant de maladie cardio-vasculaire** (voir encadré, p. 148).
- Les diabétiques de type 2 tendent également à avoir une **élévation du débit de filtration glomérulaire dans la période initiale** après le diagnostic du diabète. Le degré d'augmentation de la filtration glomérulaire n'est cependant pas aussi important.
- La progression des complications rénales dans le diabète de type 2 suit globalement **la même course évolutive** qu'au cours du diabète de type 1.
- L'évolution naturelle de la néphropathie diabétique de type 2 est représentée dans la figure 1.



*Taille du rein ↑, DFG à court terme ↑, DFG à long terme ↓

**Épaississement MBG ↑, expansion mésangiale ↑, lésions microvasculaires +/-

Figure 1. Évolution naturelle de la néphropathie chez un patient porteur d'un diabète de type 2

Dépistage et surveillance de l'atteinte rénale d'un patient diabétique

Microalbuminurie

Il existe physiologiquement une très faible excrétion urinaire d'albumine détectable uniquement par radio-immunoassay ou immunonéphélométrie. Son augmentation supérieure à 30 mg/24 h est appelée « microalbuminurie » et précède le développement ultérieur d'une protéinurie (> 300 mg/jour) détectable par des bandelettes réactives.

Dans le diabète de type 1, la microalbuminurie prédit la progression vers la néphropathie diabétique. Dans le diabète de type 2 la microalbuminurie représente le plus important facteur prédictif de mortalité cardio-vasculaire.

Le dépistage de la microalbuminurie s'effectue par la mesure du rapport albumine/créatinine (A/C) sur un échantillon des urines du matin. Une A/C de 2,5 mg/mmol (ou 30 mg/g) correspond à un risque très élevé de microalbuminurie (> 30 mg/j) et doit faire pratiquer une mesure d'albuminurie sur 24 heures. La microalbuminurie doit être confirmée par 2 prélèvements successifs.

Surveillance initiale puis annuelle :

- mesure soigneuse de la pression artérielle ;
- dosage de la créatinine plasmatique et estimation du DFG selon la formule de Cockcroft ;
- recherche-quantification d'une microalbuminurie : chez tous les diabétiques de type 1 à partir de la 5e année de diabète puis 1 fois par an, et chez tous les diabétiques de type 2 au moment du diagnostic de diabète puis ensuite 1 fois par an (recommandations de l'ANAES).

III. MANIFESTATIONS CLINIQUES

A. Signes précoces

Les manifestations cliniques les plus précoces de la néphropathie diabétique sont l'HTA et la protéinurie associée à des œdèmes.

B. Signes plus tardifs

- **La rétinopathie diabétique** est pratiquement constante chez les patients diabétiques de type 1 avec atteinte rénale. En revanche, dans le type 2, une protéinurie sans rétinopathie incite à rechercher une autre cause de néphropathie glomérulaire ou vasculaire.
- Les complications cardio-vasculaires touchant les artères de gros calibre (« **macroangiopathie** ») sont fréquentes dans les deux types de diabète, mais sont plus précoces dans le type 2. La **protéinurie** et **l'insuffisance rénale** sont des **facteurs de risques majeurs de macroangiopathie** (infarctus myocardique, accidents vasculaires cérébraux et insuffisance vasculaire périphérique nécessitant souvent des amputations).
- **La sténose de l'artère rénale** (SAR) est particulièrement fréquente chez le sujet diabétique de type 2. Sa prévalence varie de **10 à 50 %** et est plus importante chez les hommes, les fumeurs, les patients avec une protéinurie et/ou une réduction de la fonction rénale (Cockcroft < 60 ml/min).

- L'**hyperkaliémie** secondaire à l'**hypoaldostéronisme-hyporéninénisme** est fréquente et peut survenir même en présence d'une réduction modérée de la fonction rénale (créatinine plasmatique à 150 µmol/L) et à la suite d'une prescription pourtant recommandée de médicaments néphroprotecteurs (IEC et AA2). Elle pourra le plus souvent être contrôlée par un régime et la prescription de Kayexalate®.
- Au **stade d'IRC préterminale**, plusieurs complications du diabète peuvent exacerber les symptômes urémiques ou être similaires à ceux-ci :
  - nausées et vomissements aggravent ou simulent une neuropathie diabétique végétative avec des anomalies de vidange gastrique liées à la gastroparésie ;
  - la neuropathie diabétique périphérique simule la neuropathie urémique : les symptômes neuropathiques douloureux et hyperesthésiques sont plus volontiers attribuables au diabète de longue durée qu'à l'urémie ;
  - la neuropathie végétative diabétique explique la survenue fréquente d'une hypotension orthostatique exacerbée par certains médicaments.

IV. HISTOLOGIE ET CORRÉLATION ANATOMO-CLINIQUES

A. Description

- **Stades 1 et 2** : hypertrophie glomérulaire sans modifications morphologiques.
- **Stade 3** : au stade de micro-albuminurie il y a un début d'expansion mésangiale diffuse.
- **Stade 4** : plusieurs lésions :
  - poursuite de l'expansion mésangiale et constitution de nodules extracellulaire dits de Kimmelstiel-Wilson (voir planche couleur). Les lésions nodulaires se distinguent de celles de l'amylose et des dépôts de chaînes légères qui sont identifiés par des colorations spécifiques ;
  - épaississement des membranes basales et diminution des surfaces capillaires ;
  - hyalinose artériolaire.
- **Stade 5** : sclérose glomérulaire et interstitielle avec destruction progressive des glomérules et des tubules.

B. Cas du diabète de type 2

Dans le diabète de type 1, une protéinurie en présence d'une rétinopathie traduit presque toujours une glomérulosclérose diabétique. En revanche, l'atteinte rénale du diabète de type 2 est beaucoup plus **hétérogène** :

- **Un tiers** seulement des patients développent isolément des lésions caractéristiques de **glomérulosclérose diabétique**.
- **Un tiers** des patients ont des lésions vasculaires prédominantes de type **néphroangiosclérose** ou sténose de l'artère rénale.

- **Un tiers** n'a pas d'atteinte diabétique mais une **néphropathie d'autre nature** survenant de façon coïncidente ou surajoutée avec le diabète justifiant la réalisation d'une biopsie rénale.

> **Physiopathologie de la néphropathie diabétique**
>
> Un contrôle glycémique optimal (hémoglobine glyquée (HbA1c) < 6,5 %) diminue l'apparition et ralentit l'évolution de la néphropathie diabétique. Le glucose interagit avec les groupements amines des protéines pour former des produits de glycation (par exemple l'hémoglobine glyquée). Les produits de glycation simple sont réversibles lorsque le contrôle glycémique est amélioré. En présence d'une hyperglycémie prolongée, on aboutit de façon irréversible à des produits terminaux de glycation avancée (AGE pour « *Advanced Glycation End-products* »). La glycation irréversible des protéines altère leurs fonctions et leur fait acquérir des propriétés pro-inflammatoires.
>
> D'autre part, l'hyperglycémie entraîne précocement une vasodilatation rénale favorisant l'augmentation du débit de filtration glomérulaire. Cette hyperfiltration est associée à une augmentation de la pression capillaire glomérulaire et avec les dérivés glyqués, elle induit des modifications morphologiques (prolifération mésangiale, expansion matricielle et épaississement de la membrane basale).
>
> Comme au cours de toutes les néphropathies glomérulaires, l'HTA et la protéinurie jouent un rôle important dans la progression de l'atteinte rénale. La vasodilatation hyperglycémie-dépendante et les altérations structurales (hyalinose artériolaire afférente) perturbent l'autorégulation de la pression capillaire glomérulaire induisant une hypertension intraglomérulaire. Les traitements qui permettent de réduire la pression capillaire glomérulaire (IEC et ARA2) atténuent la progression des lésions rénales.

V. TRAITEMENT

A. Prévention de la néphropathie diabétique

- La prévention primaire du diabète type 1 passerait par un traitement immunosuppresseur car c'est une maladie auto-immune.
- Concernant le diabète de type 2, il faut lutter contre les facteurs de risque (surcharge pondérale et sédentarité).
- La prévention primaire et secondaire de la néphropathie diabétique consiste en :
  - un contrôle glycémique optimal par des injections multiples d'insuline ou par pompe, qui diminue le risque de néphropathie chez des patients diabétiques de type 1. L'intérêt d'un contrôle rigoureux de la glycémie est probable dans le diabète de type 2. L'objectif métabolique recommandé est une **HbA1c < 7 %** ;
  - le traitement antihypertenseur qui prévient la néphropathie diabétique ou ralentit sa progression. Chez le diabétique de type 2, les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II (ARA2) diminuent le risque d'apparition d'une macroprotéinurie et de l'insuffisance rénale. Chez le diabétique de type 1, un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), en l'absence de toute HTA, a probablement un effet identique ;

– l'arrêt du tabac, souvent négligé, diminuerait de 30 % le risque de survenue et d'aggravation de la microalbuminurie dans les 2 formes de diabète.

B. Néphropathie diabétique confirmée

- Chez les diabétiques **de type 1 les IEC** sont indiqués (y compris chez les 25 % de sujets normotendus) car ils ont fait la preuve de leur efficacité pour ralentir la progression de la néphropathie diabétique de type 1 (ANAES 2004).
- Dans la néphropathie du **diabète de type 2, les ARA2** (losartan et irbesartan) réduisent la vitesse de progression de la néphropathie et sont recommandés en premier (ANAES 2004).
- **Des précautions** doivent être prises au cours de la prescription d'IEC ou d'ARA2 :
  – recherche d'une sténose de l'artère rénale chez les diabétiques de type 2 ;
  – surveillance biologique régulière et rapprochée de la kaliémie et de la créatininémie ;
  – un avis néphrologique est souhaitable en cas d'anomalie de l'un de ces paramètres.
- La cible tensionnelle optimale est de **130/80 mmHg** ou plus basse si possible avec une réduction de la protéinurie au moins au-dessous de **0,5 g/24 h**, avec un IEC ou un ARA2.
- L'obtention d'un tel niveau tensionnel nécessite des associations comportant 2, 3 voire 4 antihypertenseurs. Un **diurétique** doit être associé préférentiellement à l'IEC/ARA2 car il potentialise l'effet antihypertenseur et antiprotéinurique. Une restriction sodée modérée (6 g/j) est souhaitable pour tirer un bénéfice du traitement antihypertenseur.
- Un excès de protéines alimentaires a un effet délétère sur la protéinurie et l'évolution de la fonction rénale. Un apport d'environ **0,8 g protéines/kg** par jour semble souhaitable. Il existe un risque de dénutrition en l'absence de suivi diététique.
- L'ensemble des autres facteurs de risque vasculaire doit être pris en charge. Le recours aux **agents hypolipémiants** et de l'aspirine (75 mg/j) est probablement justifié en raison de l'incidence élevée des complications cardio-vasculaires dans ce groupe de patients.

C. Insuffisance rénale terminale

- L'indication de l'épuration extrarénale est souvent **plus précoce** (Cockcroft à environ 15 ml/mn) que chez les patients non diabétiques.
- En raison de la progression rapide de la néphropathie et des complications vasculaires périphériques (calcifications artérielles), un **accès vasculaire** (fistule artérioveineuse de préférence) doit être mis en place plus précocement (Cockcroft à 20-25 ml/min).

- D'une façon générale, les patients diabétiques traités par épuration extrarénale ou par transplantation rénale ont un pronostic moins bon que les patients non diabétiques, essentiellement en raison des **complications cardio-vasculaires** associées.
- La prévention de ces complications en dialyse et en transplantation intervient essentiellement au stade pré-dialytique par la correction précoce et systématique de l'ensemble des facteurs de risque notamment l'hypertension, la surcharge hydrosodée, l'anémie, les calcifications vasculaires et l'hyperlipidémie.

Approche multidisciplinaire du patient diabétique

La prise en charge optimale du sujet diabétique fait appel à une collaboration multidisciplinaire : diabétologue, néphrologue, cardiologue et chirurgien cardio-vasculaire, ophtalmologue, podologue.

L'intervention du néphrologue doit être précoce, dès le stade de microalbuminurie et/ou de diminution de la fonction rénale. Le néphrologue est impliqué notamment dans :

- choix, ajustement et surveillance du traitement antihypertenseur et néphroprotecteur ;
- élimination d'une néphropathie ;
- traitement symptomatique de l'insuffisance rénale chronique ;
- recherche d'une sténose de l'artère rénale et indication de revascularisation ;
- préparation au traitement de suppléance (hémodialyse, dialyse péritonéale, transplantation rénale ou rein-pancréas).

FICHE FLASH

I. Épidémiologie

1. Incidence : première cause d'insuffisance rénale terminale dans le monde.
2. Plus de 90 % des diabétiques ont un diabète de type 2.
3. Importance des facteurs génétiques et environnementaux.

II. Histoire naturelle

A. DIABÈTE DE TYPE 1

- Stade initial : hypertrophie rénale et hyperfiltration glomérulaire.
- Stade 2 (2-5 ans) : cliniquement silencieux.
- Stade 3 (5-10 ans) : néphropathie débutante (microalbuminurie).
- Stade 4 (10-20 ans) néphropathie avérée (protéinurie, syndrome néphrotique, HTA, IRC).
- Stade 5 (> 20 ans) : insuffisance rénale terminale.

B. DIABÈTE DE TYPE 2

- HTA et microalbuminuries présentes d'emblée.
- Microalbuminurie = marqueur de maladie cardio-vasculaire.
- Même progression evolutive qu'au cours du diabète de type 1.

III. Manifestations cliniques

A. SIGNES PRÉCOCES

1. HTA.
2. Protéinurie (microlbuminurie) et œdèmes.

B. SIGNES PLUS TARDIFS

1. Rétinopathie constante au cours du diabète de type 1 avec atteinte rénale.
2. Rétinopathie inconstante au cours du diabète de type 2. En cas de protéinurie sans rétinopathie, chercher une autre cause d'atteinte rénale.
3. Sténose de l'artère rénale très fréquente au cours du diabète de type 2 +++.
4. Signes d'atteinte vasculaire (macroangiopathie).
5. Hyperkaliémie fréquente en l'absence d'IRC et après prescription d'un IEC/ARAII (hyporéninisme-hypoaldostéronisme).
6. IRC avec en plus des signes habituels des signes liés à la neuropathie végétative (hypotension orthostatique, vomissements) et à la neuropathie diabétique.

IV. Signes histologiques

- Diabète de type 1 : pas d'indication à une biopsie rénale :
  - stades 1et 2 : hypertrophie glomérulaire ;
  - stade 3 : expansion mésangiale ;
  - stade 4 : nodules de Kimmestiel-Wilson, hyalinose artériolaire ;
  - stade 5 : sclérose glomérulaire et interstitielle.
- Diabète de type 2 :
  - néphropathie diabétique ;
  - ou néphropathie vasculaire ;
  - ou néphropathie glomérulaire autre, justifiant la réalisation d'une biopsie rénale.

V. Traitement

A. TRAITEMENT PRÉVENTIF

- Contrôle glycémique : HbA1c < 7 %.
- Traitement anti-hypertenseur : IEC/ ARA II .
- Contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire.

B. NÉPHROPATHIE DIABÉTIQUE CONFIRMÉE

- Traitement néphroprotecteur :
  - diabétiques type 1 : IEC ;
  - diabétiques type 2 : ARA II (ou IEC). Surveillance créatininémie et kaliémie. Recherche d'une sténose de l'artère rénale avant prescription d'IEC/ARA II (diabète T2).
- Cible tensionnelle : PA < 130/80 mm Hg.
- Agents hypolipémiants, aspirine.
- Autres mesures symptomatiques de prise en charge de l'IRC (contrôle P-Ca, anémie...).

C. INSUFFISANCE RÉNALE TERMINALE

- Début de la dialyse dès que clairance selon Cockcroft est < 15 ml/min.
- Mortalité cardio-vasculaire élevée.
- Bénéfice de survie après transplantation rénale (diabète de type 2) ou transplantation rein + pancréas (diabétique de type 1).

CHAPITRE 12 ➤ LUPUS ÉRYTHÉMATEUX DISSÉMINÉ

Question 134. Module 9

Lupus signifie loup en latin. L'éruption cutanée du visage rappelle les masques de loup portés lors du carnaval de Venise.

OBJECTIFS

- Diagnostiquer un lupus érythémateux disséminé (LED) ou un syndrome des anti-phospholipides (SAPL).
- Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.
- En ce qui concerne le rein :
  - savoir diagnostiquer une néphropathie lupique ;
    - analyser et hiérarchiser les manifestations devant faire évoquer la néphropathie lupique,
    - argumenter les procédures diagnostiques (biopsie rénale) ;
  - connaître les signes de gravité cliniques et histologiques de la néphropathie lupique et le pronostic ;
  - argumenter les principes du traitement et de la surveillance au long cours d'une néphropathie lupique.

I. MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES

Le LED est une **maladie systémique auto-immune :**

- **systémique** car l'atteinte peut toucher plusieurs organes ;
- **auto-immune** car cette maladie est secondaire une activation du système immunitaire contre les antigènes du soi.

Le LED s'accompagne d'une hyperactivité lymphocytaire T et B conduisant à la production d'auto-anticorps dirigés contre de nombreux auto-antigènes qui peuvent être des molécules intracellulaires, membranaires ou des protéines plasmatiques. La liaison des auto-anticorps aux antigènes cibles forme des complexes immuns circulants ou tissulaires (selon la localisation de l'antigène cible). Ces complexes immuns activent la voie classique du complément, et activent les cellules leucocytaires (*monocyte/macrophage, polynucléaire, cellules K...*). L'activation de ces processus inflammatoires est responsable des lésions tissulaires.

De nombreux facteurs génétiques, hormonaux et environnementaux contribuent au déclenchement et à l'entretien de la maladie.

A. FACTEURS GÉNÉTIQUES

- Le déficit génétique en composé précoce de la voie classique du complément (C1q, C2, C3, ou C4) augmente le risque de développer une maladie lupique *(le déficit en complément pourrait être responsable d'un défaut d'élimination des complexes immuns).*
- Le risque de développer un lupus pour la fratrie d'un malade est de l'ordre de 4-6 %. Le risque de développer un lupus chez un jumeau monozygote d'un malade lupique est de 30-50 %.

B. FACTEURS HORMONAUX

- Prévalence féminine, rôle déclenchant de la grossesse, des traitements inducteur de l'ovulation et de la pilule œstroprogestative *(les œstrogènes modulent l'activité des cellules immunitaires).*

C. FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

- Rôle déclenchant de certains médicaments, des rayons ultraviolets *(les UV abîment le DNA des cellules épidermiques).*

II. DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Le LED est une connectivite fréquente. Sa prévalence est d'environ 15-120/100 000.

Le LED survient 9 fois sur 10 chez la femme. Il débute généralement chez la femme en période d'activité ovarienne (fréquence maximum entre 10 et 40 ans). La prévalence est plus élevée chez les sujets non caucasiens (noirs et asiatiques).

III. MANIFESTATIONS VISCÉRALES

La symptomatologie est très variée. Chaque atteinte viscérale peut inaugurer la maladie, ou apparaître au cours de l'évolution. L'atteinte peut être monosymptomatique, ou au contraire polyviscérale.

La présentation la plus classique associe des signes généraux, une atteinte cutanée et articulaire, des anomalies hématologiques et la présence d'auto-anticorps.

Le LED est une maladie chronique qui évolue par poussées de gravité variables.

- **Signes généraux** (75-100 % des patients) : fièvre, anorexie-amaigrissement, asthénie.
- **Manifestation cutanées :** elles sont présentes dans 50-80 % des cas. Elles inaugurent l'affection une fois sur quatre.

On distingue les lésions cutanées du lupus érythémateux disséminé (ou lupus systémique) des lésions du lupus cutané chronique (= lupus discoïde) qui est une maladie essentiellement dermatologique.

A. Les lésions cutanées du lupus érythémateux disséminé

- Éruption érythémateuse ou maculo-papuleuse, finement squameuse, non prurigineuse, prédominant sur les zones exposées (visage, décolleté, membres). L'éruption malaire en vespertilio (*chauve-souris*) ou en ailes de papillon est la manifestation cutanée la plus évocatrice du LED (**figure 1**).
- Une alopécie diffuse plus ou moins marquée avec cheveux fin et fragiles est fréquente.
- Ulcérations buccales, génitales.
- Signes de vascularite ou de thrombose (SAPL) : purpura, nécrose distale des extrémités, livédo, ulcère...



Figure 1. L'éruption malaire en vespertilio (chauve-souris) ou en ailes de papillon.

L'immunofluorescence directe permet de mettre en évidence des dépôts d'IgG et de complément à la jonction dermo-épidermique dans 50-100 % des cas lorsque la biopsie est réalisée en peau malade, et dans 50 % des cas en peau saine non exposée. En peau saine, cet examen est très discriminatif. Cependant, ce test est peu utilisé dans l'aide au diagnostic de lupus.

B. Les lésions cutanées du lupus discoïde

Lupus discoïde : érythème circonscrit avec un aspect papulo-squameux en périphérie et dont le centre subit une évolution atrophique (**figure 2**). Ces lésions, uniques ou multiples, bien limitées, sièges surtout au visage. Le lupus discoïde du cuir chevelu peut être responsable d'une alopécie cicatricielle (en plaque). L'évolution est chronique, bénigne, marquée de poussées souvent liées à l'exposition solaire. Le passage au lupus systémiques est rare.

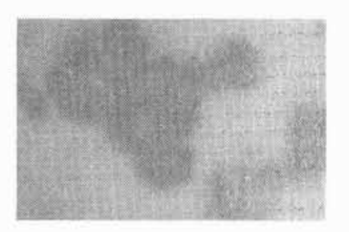


Figure 2. Lupus discoïde.

C. Manifestations articulaires

- Elles sont retrouvées dans 90-100 % des cas.
- Il peut s'agir de simples arthralgies (25 %) ou d'arthrites vraies (71 %) :
  - polyarthrite ou oligoarthrite souvent bilatérale et symétrique avec par ordre de fréquence : main (interphalagienne proximale (IPP) > métacarpophalangienne (MCP)) > poignet > genoux > chevilles > coudes > épaules ;
  - les déformations sont rares ; elles sont dues à des luxations (et non à une destruction) qui peuvent simuler celle de la polyarthrite rhumatoïde (mains de Jaccoud) ;

- les radiographies ne montrent pas de destructions articulaires.
- Ténosynovites et ruptures tendineuses.
- Ostéonécroses aseptiques.
- Myosite/myalgies.

D. Manifestations rénales

La fréquence de l'atteinte rénale est de 40-60 %.

1. CLINIQUE

- L'atteinte rénale doit être systématiquement recherchée (par une bandelette urinaire) au cours du suivi d'une maladie lupique.
- Dans 50 % des cas, l'atteinte rénale apparaît au cours de la première année de la maladie. Parfois, elle est inaugurale (*il faut rechercher systématiquement une maladie lupique lorsqu'un syndrome glomérulaire est découvert chez une femme en période d'activité ovarienne +++*).
- La fréquence de l'atteinte rénale est accrue au cours de lupus présentant des signes d'activité immunologique (taux d'anticorps anti-ADN élevés, hypocomplémentémie de consommation).
- Le tableau le plus fréquent comporte une protéinurie de type glomérulaire et une hématurie microscopique.
- Dans 50 % des cas, la glomérulopathie lupique est révélée par un syndrome néphrotique.
- Celui ci est presque toujours impur (hématurie, ± HTA, ± insuffisance rénale).
- L'hématurie microscopique est constante dans les classes III et IV des GN lupiques (cf. tableau 1).
- Une insuffisance rénale rapidement progressive peut parfois survenir. Elle est en général associée à une prolifération extracapillaire diffuse.

2. INDICATION DE LA PONCTION BIOPSIE RÉNALE

Au cours d'une maladie lupique, la présence :
- d'une hématurie microscopique associée à une protéinurie > 0,5 g/j ;
- ou une protéinurie isolée > 1 g/j ;
- ou d'une insuffisance rénale,

doit faire réaliser une *ponction biopsie rénale (PBR)*. La PBR permettra d'identifier l'une des 6 variétés de GN lupique. Chaque variété de GN lupique a un pronostic et un traitement différent.

3. NÉPHROPATHIES LUPIQUES

■ Glomérulonéphrites lupiques (tableau 1 et figures 3 et 4)

Tableau 1. Classification des GN lupiques d'après l'INS/RPS (*Internal Society of Nephrology/Renal Pathology Society*) 2003

Classe	Description	%	Clinique	Pronostic	Traitement
I	*Rein normal en MO* dépôts immuns dans le mésangium en IF			excellent	abstention
II	*GN mésangiale* dépôts immuns dans le mésangium Hypercellularité mésangiale	15 %	O ± hématurie ± protéinurie	excellent	abstention
III	*GN proliférative focale* *Focale = < 50% des glomérules atteints* Prolifération endocapillaire ± prolifération extracapillaire Lésions actives (A) ou chronique (C) dépôts immuns diffus dans le mésangium et segmentaire en sous-endothéliaux ± thrombi intracapillaire	25 %	hématurie protéinurie ± SN ± IR	correct 20 % évolue en classe IV	Stéroïdes ± Endoxan® i.v. ou Imurel® po ou Cellcept® po
IV	*GN proliférative diffuse* *Diffuse* > 50 % des glomérules *atteints* Prolifération endocapillaire ± prolifération extracapillaire Atteinte segmentaire (S) ou globale (G) Lésions actives (A) ou chronique (C) dépôts immuns diffus et abondant dans le mésangium et en sous-endothéliaux ± thrombi intracapillaire	50 %	hématurie protéinurie SN fréquent ± IR	Réservé (survie rénale = 70 % à 5 ans)	Stéroïde ± Endoxan® i.v. ou Imurel® po ou Cellcept® po
V	*GN extramembraneuse* (peu ou pas de prolifération endocapillaire*)*	10 %	± hématurie protéinurie SN très fréquent	bon	± Stéroïde ± Endoxan® i.v. ou Imurel® po ou Cellcept® po ou Ciclosporine
VI	*GN sclérosante* stade cicatriciel d'une classe III ou IV > 90 % des glomérules *sclérosé*		IRC	IR terminale	Préparation à la dialyse

SN = syndrome néphrotique, GN = glomérulonéphrite, IR = insuffisance rénale

Prolifération endocapillaire : prolifération des cellules mésangiales ± infiltration leucocytaire.

Prolifération extracapillaire : prolifération des cellules épithéliales (croissants).

L'atteinte peut être segmentaire (S ; une partie du glomérule), globale (G ; l'ensemble du glomérule), focale (< 50% des glomérules) ou diffuse (> 50 % des glomérule).

Dépôts abondants dont la localisation intraglomérulaire peut être :

- mésangiale (toujours)
- sous-endothéliale (en dedans de la membrane basale glomérulaire, entre la membrane basale glomérulaire et les cellules endothéliales).
- extramembraneux (en dehors de la membrane basale glomérulaire)
- intracapillaire (thrombi intracapillaire)

Ces dépôts sont des complexes immuns contenant de l'IgG+++, IgM, IgA, C3, C4, et C1q. Ils sont identifiés par l'immunofluorescence (Figure 4).

Glossaire :

1- Aspect en wire-loops : lorsque les dépôts endomembraneux sont abondants, ils épaississent la paroi capillaire, donnant un aspect d'anses de fil de fer (wire-loops en anglais).

2- Les corps hématoxiliques de Gross : rarement trouvés et seulement dans les cas floride, c'est la seule lésions pathognomonique du lupus. Ce sont des débris nucléaires dans les zones de prolifération.

3- Dépôts endomembraneux : dépôts situés en dedans de la membrane basale glomérulaire. Ils comprennent les dépôts sous-endothéliaux, mésangiaux et intracapillaires.

4- Lésions actives (A) : prolifération endocapillaire, croissant cellulaire, corps hématoxiliques de Gross, nécrose fibrinoïde, aspect en wire-loops, thrombi intracapillaire.

5- Lésion chronique (C) : croissant fibreux, glomérulosclérose

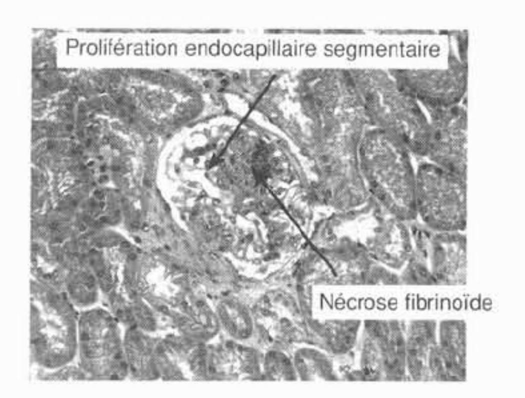


Figure 3. Glomérulonéphrite lupique stade III (A)

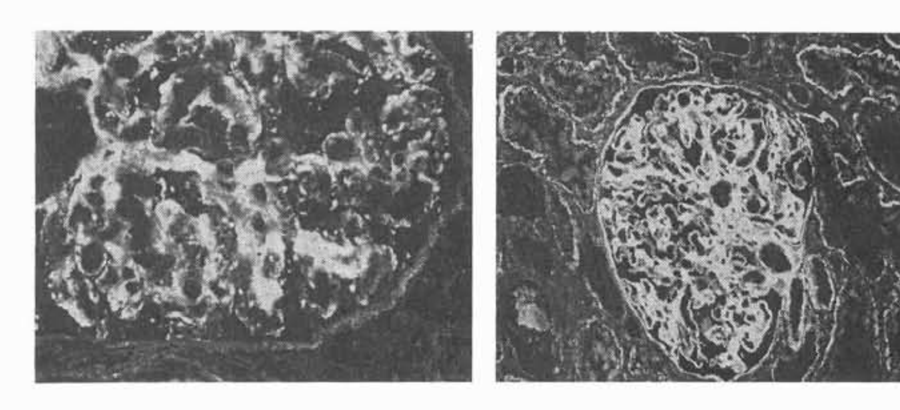


Figure 4. Immunofluorescence montrant des dépôts d'IgG endomembraneux (mésangiaux et pariétal) dans le cas A et des dépôts d'IgG extramembraneux dans le cas B

- Autres atteintes rénales du lupus

- Les microangiopathies thrombotiques associent : thrombopénie, anémie hémolytique mécanique, insuffisance rénale aiguë.
- Les néphropathies tubulo-interstitielles aiguës : très rarement isolées, souvent associées aux glomérulonéphrites lupiques (30-70 % des cas).

4. TRAITEMENT : CF. TABLEAU 1

5. PRONOSTIC

- Critères de mauvais pronostic rénal :
  - début avant 15 ans ;
  - sujet noir ;
  - classe IV ;
  - lésion chronique à l'histologie ;
  - insuffisance rénale initiale ;
  - rechute rénale.
- 20-25 % des néphropathies lupiques évoluent vers l'insuffisance rénale terminale.
- La maladie « s'éteint » le plus souvent après le début de l'épuration extra-rénale. Elle récidive rarement sur le greffon rénale (< 5 %).

E. Manifestations neuropsychiatriques : 25-75 % des patients

- Crise convulsive motrice généralisée.
- Déficits moteurs centraux (hémiplégie, monoplégie), myélite transverse.
- Atteinte des nerfs crâniens.
- Neuropathies périphériques : Mono/multinévrite, polynévrite, syndrome de Guillain-Barré.
- Méningite aseptique.
- Troubles psychotiques et autres manifestations psychiatriques (syndrome dépressif, anxiété...).

La PL montre des anomalies dans un tiers des cas (hyperprotéinorachie, présence de lymphocyte ou polynucléaire en nombre modéré, parfois hypoglycorachie sans infection).

Les lésions de vascularite cérébrale peuvent être mise en évidence par l'IRM.

F. Manifestations cardiovasculaires

- Péricardite (20-40 %), très corticosensible.
- Myocardite : trouble du rythme, trouble de la conduction, insuffisance cardiaque. Le plus souvent, elle est sans traduction clinique.
- Endocardite : endocardite dite de Liebmann et Sacks. Très souvent associée à la présence d'anticorps antiphospholipides (APL). Elle peut se traduire par un souffle vasculaire. Elle peut se compliquer d'une greffe oslérienne.
- HTA, surtout en cas d'atteinte rénale ou de syndrome des APL.
- Syndrome de Raynaud (20-30 % des cas).
- Phlébo-thromboses. Très souvent associé à la présence d'APL.
- Athérosclérose accélérée favorisée par la corticothérapie et le syndrome inflammatoire. Survient après plusieurs années d'évolution de la maladie. L'insuffisance coronarienne est au premier plan.

G. Manifestations respiratoires

- Pleurésie (25-50 %) : exsudative et lymphocytaire ; très corticosensible, doit faire éliminer une origine infectieuse ou une embolie pulmonaire.
- Pneumonie lupique non infectieuse (très rare).
- Hémorragie intra-alvéolaire.
- Embolie pulmonaire en cas de SAPL.

H. Manifestations digestives

- Ascite, pancréatite, perforation intestinale par vascularite mésentérique, cholécystite acalculeuse.

I. Manifestations hématologiques

- Organomégalie : adénopathies (20-60 %), splénomégalie (10-20 %).
- Anémie :
  - inflammatoire le plus souvent ;
  - hémolytique avec Coombs positif (rare) ;
  - microangiopathie thrombotique (très rare).
- Leucopénie (20-80 %) ; Le plus souvent il s'agit d'une lymphopénie (secondaire à la présence d'anticorps lymphocytotoxique).
- Thrombopénie :
  - aiguë, périphérique :
    - auto-immune avec test de Dixon positif,
    - microangiopathie thrombotique (très rare) ;
  - chronique au cours du SAPL.

J. Grossesse

- Le risque d'avortement spontané, de mort fœtal, d'accouchement prématuré et de pré-éclampsie est augmenté chez les malades lupiques.
- Le risque de poussée de la maladie est augmenté lors du dernier trimestre et du post-partum, surtout si la grossesse survient alors que le lupus n'est pas stabilisé. En cas de lupus non stabilisé, il faut recommander une contraception efficace. Les œstrogènes sont contre-indiqués car ils risquent de déclencher une poussée de la maladie. La contraception fait donc appel en priorité aux progestatifs de synthèse.
- Le risque de BAV chez le nouveau né est augmenté en cas de présence d'autoanticorps anti-SSA chez la mère.

IV. BIOLOGIE

A. Syndrome inflammatoire

- Au cours des poussées de la maladie, il existe presque toujours un syndrome inflammatoire avec augmentation de la VS et anémie inflammatoire.
- La CRP s'élève peu. Son augmentation doit faire rechercher une complication infectieuse.
- L'électrophorèse peut montrer une hypoalbuminémie, hyperα2 et une hypergammaglobulinémie.

B. Auto-anticorps

- Les anticorps anti-noyaux (**FAN = facteur anti-nucléaire**) : ils sont détectés par immunofluorescence indirect sur des coupes de foie de rat ou sur des cellules tumorales humaine en culture (**figure 5**). La fluorescence peut être homogène, périphérique ou mouchetée. Leur présence à titre élevé

(> 1/160e) est constante mais peu spécifique. En effet, ces anticorps sont retrouvés dans de nombreuses autres pathologies immunitaires.

- La présence d'**anticorps anti-DNA natif** (ADN double brin ou bicaténaire) est moins fréquente (60-85 %) mais très spécifique du LED. Ils se recherchent par le test radioimmunologique de FARR, l'immunofluorescence sur *Crithidia luciliae*, ou en test ELISA.
- Les **anticorps anti-Sm** sont peu fréquents (20 %) mais très spécifiques.
- De nombreux autres anticorps non spécifiques du lupus peuvent être rencontrés : anticorps anti-antigène nucléaires solubles (anti-SSA, anti-SSB, anti-RNP...), anticoagulant circulant, anti-plaquettes, anti-Ig (Facteur rhumatoïde), cryoglobulinémie etc.

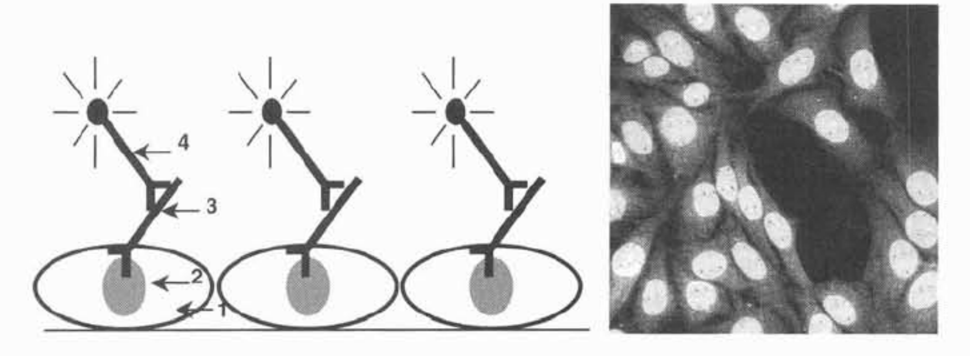


Figure 5. Détection d'anticorps anti-nucléaire par immunofluorescence indirecte sur une culture de cellule Hep-2

C. Complément

- Les poussées lupiques sont très souvent associées à une activation de la voie classique du complément : chute du CH50, et des fractions C3 et C4.
- Une diminution isolée en C4 est le témoin d'un déficit constitutionnel en C4.

V. DIAGNOSTIC

Le diagnostic est clinico-biologique. Il repose sur un faisceau d'arguments. La présence d'au moins 4 critères parmi les 11 critères proposés par l'ARA (Association des rhumatologues américains) permet de diagnostic de LED avec une sensibilité et une spécificité de 96 %.

1. Éruption malaire en aile de papillon.
2. Éruption de lupus discoïde.
3. Photosensibilité.
4. Ulcération buccales ou nasopharyngées.
5. Polyarthrite non érosive.
6. Pleurésie ou péricardite.
7. Atteinte rénale : protéinurie > 0,5/j ou cylindre d'hématie ou de leucocyte.
8. Atteinte neurologique : convulsion ou psychose.

9. Atteinte hématologique :
   - anémie hémolytique ;
   - ou leucopénie < 4 000/mm^3 à 2 reprises ;
   - ou lymphopénie < 1 500/mm^3 à 2 reprises ;
   - ou thrombopénie < 100 000/mm^3.
10. Auto-anticorps :
    - anti- DNA ;
    - ou anti-Sm ;
    - ou anticoagulant circulant de type lupique ou anticorps anti-cardiolipine ou fausse sérologie syphilitique (VDRL + et TPHA-).
11. Présence de FAN (sans médicament inducteur).

VI. FORMES CLINIQUES

A. Syndrome des anti-phospholipides (SAPL)

- Le SAPL est défini par l'association de :
  - thromboses artérielles ou veineuses ;
  - et/ou avortement à répétition ;
  - avec anticorps antiphospholipide de type anticoagulant circulant lupique ou anticardiolipine, retrouvés à plusieurs recherches successives.
- Le SAPL peut être associé au LED, à une autre connectivite, ou être isolé (SAPL primitif).
- Le SAPL peut donner de nombreuses autres manifestations, en particulier cutanées (livedo) ou cardiaques (valvulopathies surtout mitrales).
- Les lésions rénales associées au SAPL peuvent être :
  - des thromboses des artères ou des veines rénales ;
  - des lésions de néphropathie des antiphospholipides ;
  - des thromboses capillaires et artériolaires extensives,
    présentes aussi dans d'autres organes, dans le cadre d'un « syndrome catastrophique des antiphospholipides ».
- Étant données leur fréquence (1 LED sur 4) et les conséquences thérapeutiques éventuelles (traitement prolongé par AVK), les antiphospholipides doivent être systématiquement recherchés au cours du LED (allongement du TCA, anticardiolipine, anti-ß2Gp1).

B. Lupus induits (ou lupus médicamenteux)

- L'administration prolongée de certains médicaments peut induire un lupus (isoniazide, minocycline, phénothiazines, β-bloquant, quinine, phénytoïne, propylthiouracile, anti-TNF, interferon α).
- La symptomatologie peut associer manifestations générales, atteintes rhumatologiques, atteintes cutanées, et atteintes péricardiques ou pleuro-pulmonaires.
- Les atteintes rénales et neurologiques sont rares.

C. Formes associées

Le LED peut être associé à :
- syndrome de Gougerot-Sjögren ;
- cryoglobulinémie ;
- syndrome de Sharp ;
- connectivite mixte associant lupus-polymyosite ou lupus-sclérodermie.

VII. ÉVOLUTION

- Le LED est une maladie chronique qui évolue par poussées de gravité variables.
- Entre les poussées, les phases de rémission sont plus ou moins longues.
- La maladie est plus sévère en cas :
  - de début pédiatrique ;
  - chez les sujets noirs ;
  - chez les hommes.
- L'activité de la maladie s'atténue après la ménopause.
- Le taux de survie à 5 ans est supérieur à 90 %. Les causes de mortalité précoce sont :
  - poussée lupique incontrôlée ;
  - thrombose (SAPL) ;
  - infection (complication du traitement).
- Le taux de survie à 20 ans est de 80 %. La principale cause de mortalité est cardiovasculaire (infarctus et accident cérébral vasculaire). L'athérosclérose accélérée est en partie liée à l'utilisation des corticoïdes.
- Les causes de morbidité à long terme sont :
  - une nouvelle poussée de la maladie ;
  - une séquelle d'une poussée (insuffisance rénale chronique, hémiplégie...) ;
  - maladies cardiovasculaires (AVC, angor...) ;
  - atteintes osseuses (ostéoporose, fracture, ostéonécrose aseptique...) ;
  - susceptibilité aux infections ;
  - trouble de la mémoire.
- Une majorité de ces complications est liée aux traitements.

VIII. TRAITEMENT

Le traitement doit être adapté à la forme clinique et à la sévérité de la maladie. Il doit être efficace et le moins toxique possible. Les formes viscérales graves doivent être traitée rapidement et efficacement de façon à limiter les séquelles. Tout traitement immunosuppresseur excessif devra être évité.

A. Le traitement des formes mineures cutanéo-articulaires

- Il repose sur les AINS et les anti-malariques de synthèse ; hydroxychloroquine (PLAQUENIL®) qui nécessite une surveillance ophtalmologique.

- En cas de résistance de l'atteinte articulaire au traitement AINS-hydroxychloroquine, une corticothérapie complémentaire à faible dose est associée.
- En cas de résistance de l'atteinte cutané au traitement par hydroxychloroquine, un traitement dermatologique spécifique tel que la thalidomide est associé.

B. Le traitement des formes viscérales

Il comprend deux étapes :

- **Un traitement d'induction** qui doit être suffisamment efficace pour éviter la séquelle d'une poussée aiguë. Ce traitement comprend en général des corticoïdes *per os* à forte dose (prednisone CORTANCYL® 0,5 à 1 mg/kg/j) et parfois des perfusions intraveineuses de methylprednisolone (15 mg/kg). Dans les formes viscérales graves (glomérulonéphrite stade IV, atteinte neurologique) un immunosuppresseur est associés aux corticoïdes : cyclophosphamide (ENDOXAN®) par voie iv discontinue ou mycophénolate mofétil (MMF, CELLCEPT®) *per os*. Le traitement d'induction dure quelques mois (3 à 6 mois) au cours desquels la posologie de corticoïde est progressivement diminuée.
- **Un traitement d'entretien** qui fait suite au traitement d'induction. Son but est de prévenir les rechutes. Il associe 1) une corticothérapie faible dose, 2) de l'hydroxychloroquine (PLAQUENIL®) et 3) un immunosuppresseur (en cas d'utilisation d'un immunosuppresseur pendant la phase d'induction) type azathioprine (IMUREL®) ou mycophénolate mofétil (CELLCEPT®). Le traitement d'entretien est poursuivi plusieurs années.

C. Les traitements associés

- Photoprotection +++.
- Prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire (HTA, dyslipidémie, tabac...).
- Prévention des complications de l'immunodépression (traitement des foyers infectieux).
- Prévention des complications de la corticothérapie (régime désodé et sans sucre rapide, anti-H_2, vitamine D + calcium ± biphosphonate).
- Contraception par micropilules progestatives (acétate de chlomadinone LUTERAN®) en période de poussée ou en cas d'utilisation de médicament tératogène (thalidomide, mycophénolate mofétil).

IX. SURVEILLANCE

- La surveillance est clinique et biologique.
- Une réascension du titre des auto-anticorps (FAN et anti-DNA) et une diminution du complément en période de rémission doivent faire craindre une rechute, et doivent inciter à rapprocher la surveillance clinique.

FICHE FLASH

- Le LED est une maladie systémique auto-immune.
- Le LED est une connectivite fréquente (prévalence = 15-120/100 000).
- Le LED survient 9 fois sur 10 chez une femme en période d'activité ovarienne.

A. Manifestations cliniques

- Multisystémiques. Signes généraux (fièvre, asthénie, amaigrissement) quasi constants.

Atteintes	Fréquence	Manifestations cliniques	Particularités
Cutanées	50-80 %	Éruption érythémateuse visage Alopécie Ulcérations buccales, génitales	A distinguer du Lupus discoïde (localisé et isolé)
Articulaires	90-100 %	Polyarthrite ou oligoarthrite : main > poignet > genoux > chevilles > coudes > épaules Ténosynovites Ostéonécroses	Traitement par Antipaludéens, AINS CS (±I S) si associées à formes sévères (atteintes rénales, neurologiques, vascularites)
Rénales	40-60 %.	Protéinurie, hématurie, syndrome néphrotique, insuffisance rénale rapidement progressive	6 classes histologiques Classe III et IV = néphropathies lupiques prolifératives – Classe V = GEM Traitement par CS ± IS dans les classes III, IV et V
Neuro-psychiatriques	25-75 %	Crise convulsive Déficit moteur centraux Neuropathies périphériques Troubles psychotiques	Vascularite cérébrale mise en évidence par l'IRM (indication de traitement par CS, IS et échanges plasmatiques)
Cardiovasculaires	20-40 %	Péricardite Myocardite Endocardite de Liebmann et Sacks Syndrome de Raynaud Phlébo-thromboses	Réponse aux CS
Pulmonaires	25-50 %	Pleurésie Hémorragie intra-alvéolaire	
Digestives	-	Perforation intestinale (vascularite) Pancréatite	
Hématologiques	20-60 %	Adénopathies-splénomégalie Anémie (hémolytique avec Coombs +) Leucopénie Thrombopénie (auto-immune ou associée à MAT)	

CS = corticostéroïdes

B. Signes biologiques

- Syndrome inflammatoire :
  - poussées de la maladie : augmentation de la VS et anémie inflammatoire ;
  - CRP s'élève peu (si oui rechercher infection associée).
- Auto-anticorps :
  - FAN = facteur anti-nucléaire : titre élevé (> 1/160e) constant mais peu spécifique ;
  - Ac anti-DNA natif : moins fréquent (60-85 %) mais très spécifique. Recherche par : RIA (FARR), IF (*Crithidia luciliae*), ou ELISA ;
  - anticorps anti-Sm peu fréquents (20 %) mais très spécifiques ;
  - autres anti-anticorps : anti-SSA, anti-SSB, anti-RNP, anticoagulant circulant, anti-plaquettes, facteur rhumatoïde, cryoglobulinémie.
- Complément :
  - activation de la voie classique : chute de CH50, C3 et C4 ;
  - diminution isolée du C4 = déficit constitutionnel en C4.

C. Diagnostic = 4 Critères de l'ARA

D. Évolution

- Chronique, évolue par poussées.
- Survie à 5 ans > 90 % (mortalité : poussée lupique incontrôlée, thrombose (SAPL), infection).
- Survie à 20 ans = 80 %. (mortalité cardiovasculaire).
- Risques de complications liées au traitement ++.

E. Traitement

- Moyens : AINS, antipaludéens, corticostéroïdes, immunosuppresseurs (cyclophosphamide, MMF, azathioprine).
- Indications :
  - formes mineures : AINS ± antipaludéens ± CS faible doses ;
  - formes viscérales : CS ± IS.

CHAPITRE 13 ➤ ÉLÉVATION DE LA CRÉATININÉMIE

Question 134. Module 9

OBJECTIFS

- Connaître l'interprétation d'un dosage de créatininémie, savoir calculer la clairance de la créatinine.
- Citez les circonstances au cours desquelles il convient de doser la créatinine.
- Citez les arguments en faveur d'une insuffisance rénale chronique et d'une insuffisance rénale aiguë devant une élévation de la créatinine.
- Connaître les éléments cliniques (interrogatoire et examen physique) et paracliniques en faveur de la nature obstructive, fonctionnelle ou parenchymateuse d'une élévation de la créatininémie.

Devant une élévation de la créatininémie, il faut :

- savoir reconnaître une élévation significative ;
- savoir si cette élévation est ancienne ou récente.

I. SAVOIR RECONNAÎTRE UNE ÉLÉVATION SIGNIFICATIVE D'UN DOSAGE ISOLÉ DE LA CRÉATININÉMIE

Il n'existe pas de limite absolue de la normale pour la créatininémie. Cependant, les valeurs considérées comme « normales » sont habituellement situées :

- entre 50 et 90 µmol/L chez la femme ;
- entre 80 et 115 µmol/L chez l'homme.

La créatininémie est surtout essentielle pour estimer à l'aide de formules le **débit de filtration glomérulaire (DFG)**. La plus simple à utiliser est celle de Cockcroft et Gault qui nécessite la connaissance de l'âge, du sexe et du **poids** :

- Formule de Cockcroft et Gault :

$$\frac{(140 - \text{âge (années)}) \times \text{poids (kg)} \times 1{,}23 \text{ (homme) ou } 1{,}04 \text{ (femme)}}{\text{créatininémie } (\mu\text{moles/L})}.$$

- Les résultats s'expriment en ml/min/1,73m^2 :

Cependant ce calcul :

- **n'est qu'une approximation du DFG mais suffit le plus souvent dans la pratique clinique courante ;**
- n'est possible qu'en cas de relative stabilité de la créatinine (impossible en cas d'insuffisance rénale aiguë progressive) ;
- n'est pas adapté dans de nombreuses circonstances physiologiques ou pathologiques notamment (++) :
  - les valeurs extrêmes d'âge et de poids,

- les situations associées à un syndrome œdémateux (augmentation du compartiment extra-cellulaire) : Insuffisance cardiaque, cirrhose, syndrome néphrotique,
- la grossesse.

La mesure de la clairance de la créatinine sur les urines de 24 h est pratiquement abandonnée car sa fiabilité dépend largement de la qualité du recueil d'urines, souvent prise en défaut (cf. « Pour en savoir plus », p. 176).

Définition de l'insuffisance rénale :

- Le DFG est normal entre 90 et 120 ml/min/1,73m^2.
- **Un DFG inférieur à 60 ml/min/1,73m^2 indique une insuffisance rénale indiscutable.**
- Entre ces deux valeurs (60 à 89 ml/min/1,73m^2), il faut tenir compte de la présence de marqueurs d'atteinte rénale persistant plus de 3 mois (protéinurie et/ou hématurie, leucocyturie, anomalies morphologiques de l'appareil urinaire) qui évoquent l'existence d'une néphropathie sous-jacente.

II. QUAND RECHERCHER UNE INSUFFISANCE RÉNALE OU UNE MALADIE RÉNALE (RECOMMANDATIONS ANAES 2002)

Une estimation du DFG par la formule de Cockcroft et Gault est recommandée :

Chez les patients ayant une anomalie de l'appareil urinaire :
- protéinurie, hématurie ;
- uropathie, lithiase, infections urinaires hautes récidivantes ;
- néphropathie connue familiale ou non ;
- suivi d'une insuffisance rénale aiguë réversible.

Chez des patients ayant un risque de maladie rénale :
- antécédents familiaux de néphropathie ;
- diabète, hypertension artérielle, maladie athéromateuse, maladie systémique (amylose, sclérodermie, lupus, sarcoïdose) ;
- insuffisance cardiaque, insuffisance hépatique, goutte ;
- dysglobulinémie monoclonale ;
- prise prolongée ou consommation régulière de médicaments néphrotoxiques (lithium, anti-inflammatoires non stéroïdiens, antiviraux, ciclosporine, tacrolimus, IEC, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, diurétiques, antalgiques).

Dans certaines circonstances :
- avant et pendant la prescription d'aminosides, avant et après chimiothérapie néphrotoxique (cisplatine et dérivés), avant et après injection de produit de contraste iodé ;
- chez le sujet âgé (âge > 75 ans), avant la prescription de médicaments à élimination rénale.

Devant des anomalies cliniques ou biologiques extra-rénales :
- découverte d'une anémie normochrome, normocytaire arégénérative ;
- troubles digestifs (anorexie, nausées, vomissements) ;
- anomalies du métabolisme phosphocalcique cliniques (douleurs osseuses, fractures, tassement) ou biologiques (hypocalcémie, hypercalcémie).

III. SAVOIR APPRÉCIER LE CARACTÈRE ANCIEN OU RÉCENT DE L'ÉLÉVATION DE LA CRÉATININÉMIE (DISTINGUER INSUFFISANCE RÉNALE AIGUË ET CHRONIQUE)

Devant une élévation de la créatininémie, la première étape consiste à préciser le caractère aigu ou chronique de l'insuffisance rénale.

En faveur du caractère chronique de l'insuffisance rénale, il existe 3 critères :

- **critère anamnestique** : antécédent de maladie rénale, dosages élevés antérieurs (plusieurs mois ou années) de créatininémie ;
- **critères échographiques** :
  - diminution de la taille des reins : < 10 cm à l'échographie (ou < 3 fois la taille de la vertèbre L1 sur un cliché d'ASP) ;
- **critères biologiques** : deux anomalies orientent vers une IRC :
  - anémie normochrome normocytaire arégénérative (défaut de production d'EPO),
  - hypocalcémie par carence en vitamine D active (calcitriol, défaut d'hydroxylation en 1 alpha).

Il existe cependant des exceptions résumées dans le tableau suivant :

Tableau 1. Les exceptions

IRC avec gros reins ou de taille normale	• Diabète (++) • Hydronéphrose bilatérale • Polykystose rénale AD • Amylose • HIVAN
IRC sans hypocalcémie	• Myélome • Sarcoïdose ou autre granulomatose
IRA avec hypocalcémie	• Rhabdomyolyse • Syndrome de lyse tumorale
IRA avec anémie	• Syndrome hémolytique et urémique • Choc hémorragique

Une fois cette distinction entre la nature aiguë ou chronique établie, la discussion diagnostique dépend du type d'insuffisance rénale.

IV. L'INSUFFISANCE RÉNALE EST AIGUË

L'insuffisance rénale est aiguë (reins de taille normale, élévation récente de la créatininémie en quelques jours ou quelques semaines) (voir également chapitre 10 sur l'insuffisance rénale aiguë).

A. Existe-t-il un obstacle (cause post-rénale) ?

■ Diagnostic positif

- Examen clinique : notion de dysurie importante ou de mictions par regorgement à l'interrogatoire, recherche d'un globe vésical à la percussion, un gros rein ou une sensibilité des fosses lombaires à la palpation bi-manuelle.

- **Échographie rénale, réalisée de principe devant toute IRA** : recherche d'une dilatation des cavités pyélo-calicielles.

■ Diagnostic étiologique

Orienté par les touchers pelviens, une échographie ou un scanner :

- Obstacle sous-vésical : adénome de prostate, maladie du col.
- Obstacle sus-vésical : cancer de la prostate, du col de l'utérus, lithiase bilatérale, carcinose ou fibrose rétropéritonéale, syndrome de la jonction.

B. Existe-t-il une IRA fonctionnelle (cause pré-rénale) ?

Correspond à un état d'hypovolémie vraie ou efficace :

- situation fréquente ++ ;
- *si la situation d'hypovolémie vraie ou efficace se prolonge, l'insuffisance rénale peut devenir organique (nécrose tubulaire aiguë).*

■ Diagnostic positif

- **Contexte clinique :**
  - hypovolémie vraie :
    - hypotension artérielle : déshydratation extra-cellulaire (perte de poids, pli cutané) ou globale, hémorragie,
    - avant le stade d'hypotension : rechercher une hypotension orthostatique (++) ;
  - hypovolémie efficace (situations où la pression de perfusion rénale est basse sans hypovolémie vraie) :
    - état œdémateux majeurs au cours des hypoprotidémies (syndrome néphrotique, insuffisance hépatocellulaire, dénutrition), cirrhoses en décompensation œdémato-ascitique, insuffisance cardiaque globale ou droite,
    - chocs septique, anaphylactique ou cardiogénique à leurs phases initiales,
    - médicaments (interférant avec la régulation de l'hémodynamique rénale) : anti-inflammatoires non stéroïdiens, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, ou antagonistes du récepteur de l'angiotensine II.
- **Arguments biologiques** :
  - rapport (1 000 x urée $_{mmol/L}$/créatinine sanguine $_{\mu mol/L}$) > 100 ;
  - indices de concentration urinaire élevés :
    - U/P osmolaire > 1,3,
    - U/P urée > 10,
    - U/P créatinine > 40 ;
  - Na urinaire < 20 mmol/L, fraction d'excrétion du Na < 1 % (en dehors de l'instauration d'un traitement diurétique) ;
  - Inversion du rapport Na/K urinaire (hyperaldostéronisme secondaire).

Une fois les étapes A et B éliminées, l'IRA est probablement organique.

C. L'insuffisance rénale est organique (parenchymateuse)

Le plus souvent, il s'agit d'une nécrose tubulaire aiguë. Les causes moins fréquentes d'IRA sont les causes glomérulaires, interstitielles et vasculaires.

Les éléments évocateurs et les principales causes d'IRA parenchymateuses sont indiquées dans le tableau 2 ci-après.

Tableau 2. Causes d'IRA parenchymateuse

Type d'IRA	Diagnostic positif	Étiologies
Nécrose tubulaire aiguë	• Cause la plus fréquente d'IRA. • Contexte évocateur (voir ci-contre). • Arguments biologiques : 1. rapport : 1 000 x urée mmol/L/créatinine sanguine µmol/L < 100 ; 2. urines peu concentrées : – U/P osmolaire < 1, – U/P urée < 10, – U/P créatinine < 30 ; 3. Na urinaire > 40 mmol/L et fraction d'excrétion du Na > 2 % (avant instauration d'un traitement diurétique) ; 4. absence de protéinurie (ou protéinurie de faible abondance, comportant moins de 50 % d'albumine) ; 5. absence d'anomalie du sédiment urinaire.	• États de choc : hémorragique, septique, cardiogénique ou hémolytique. • Causes toxiques : – antibiotiques (aminosides...) ; – produit de contraste iodés (surtout : patients âgés, diabétiques déshydratés...). • Rhabdomyolyse (élévation des CPK) : – traumatique (compression membres) ; – non-traumatique : infection virale, toxique (statines, fibrates...), effort intense. • Obstruction intra-tubulaire : – hyperuricémie aiguë (syndrome de lyse tumorale après chimiothérapie) ; – médicaments (indinavir, sulfamides).
IRA glomérulaire **(Glomérulonéphrite = GN)**	• Protéinurie glomérulaire (> 50 % d'albumine), syndrome néphrotique. • Hématurie macroscopique sans caillot (++) ou hématurie microscopique avec cylindres hématiques.	• GNA post-infectieuse. • GN rapidement progressives (en qqs semaines) : vascularites (maladie de Wegener, polyangéite microscopique : anticorps anti-neutrophiles ou ANCA), syndrome de Goodpasture (anticorps anti-membrane basale glomérulaire), lupus (anticorps anti-nucléaires), purpura rhumatoïde (dépôts d'IgA vasculaires). • GN membrano-prolifératives (post-infectieuses, cryoglobulinémie)
Néphrites tubulo-interstitielles aiguës	• Signes allergiques, hyperéosinophilie. • Leucocyturie aseptique ou avec infection urinaire (ECBU). • Hématurie macroscopique. • Protéinurie faible débit (et albumine < 50 % de la protéinurie totale).	• Cause infectieuse (pyélonéphrite aiguë). • Allergie médicamenteuse : pénicillines (surtout M, ou A), sulfamides, anti-inflammatoires non stéroïdiens. • Infiltration tumorale de lymphome.
Néphropathies vasculaires aiguës	• HTA ancienne négligée, FO stade IV, encéphalopathie, insuffisance cardiaque gauche.	• Hypertension artérielle maligne.
	• Anémie hémolytique + schizocytose, thrombopénie. Post-diarrhée infectieuse (parfois épidémique chez l'enfant).	• Syndrome hémolytique et urémique.
	• Orteils « pourpres », livedo après cathétérisme aortique sus-rénal (coronarographie) ou traitement fibrinolytique ou anticoagulant chez un patient athéromateux.	• Embols de cristaux de cholestérol.
	• HTA, signes généraux, multinévrite... • HTA, hématurie.	• Périartérite noueuse (rare). • Thrombose de l'artère rénale (rare).

V. L'INSUFFISANCE RÉNALE EST CHRONIQUE (IRC)

Rappelons les éléments cités précédemment en faveur du diagnostic d'IRC : petite taille des reins, notion d'une créatininémie antérieure élevée, anémie normochrome normocytaire non régénérative et hypocalcémie. De plus l'insuffisance rénale est dite chronique lorsqu'elle est présente depuis au moins 3 mois et irréversible.

> La recherche systématique de l'étiologie d'une insuffisance rénale chronique est indispensable (ANAES 2002).

Sa découverte peut conduire à l'instauration d'un traitement qui aura d'autant plus de chance d'être efficace qu'il sera débuté précocement.

- L'interrogatoire permet de rechercher :
  - des antécédents familiaux de néphropathie, des antécédents personnels de diabète, d'hypertension artérielle, d'infections urinaires hautes récidivantes, d'une uropathie, d'une maladie athéromateuse, de lithiase, de maladie systémique ou de maladie auto-immune, de goutte, de protéinurie, d'hématurie ;
  - la prise chronique ou intermittente de médicaments potentiellement néphrotoxiques : anti-inflammatoires non stéroïdiens, antalgiques, lithium, anti-calcineurines (ciclosporine, tacrolimus), sels d'or, D-pénicillamine, certaines chimiothérapies, certains antiviraux... ;
  - l'exposition à des toxiques professionnels : plomb, cadmium.
- L'examen clinique recherche :
  - une hypertension artérielle, un souffle vasculaire sur les axes artériels, la disparition de pouls périphériques ;
  - des œdèmes ;
  - des reins palpables, un obstacle urologique (globe vésical, touchers pelviens) ;
  - des signes extra-rénaux de maladie systémique ;
  - à la bandelette urinaire, une hématurie, une protéinurie, une leucocyturie. La bandelette urinaire permet aussi de rechercher la présence de nitrites, en faveur d'une infection des urines à germes à Gram négatif.
- Les examens paracliniques recommandés en première intention, pour le diagnostic étiologique sont les suivants :
  - examens biologiques sanguins :
    - électrophorèse des protéines sériques,
    - glycémie à jeun : diabète évoqué si glycémie à jeun $\geq$ 1,26 g/L (7 mmol/L) ;
  - examens biologiques urinaires :
    - protéinurie des 24 h, ou rapport protéinurie/créatininurie sur un échantillon d'urine,
    - cytologie urinaire quantitative sur urines fraîches pour détecter une hématurie, une leucocyturie (numération des GR et des GB par mm^3) ;
  - imagerie :
    - l'échographie rénale pour apprécier la taille des reins, pour rechercher une asymétrie, des contours bosselés, des gros reins polykystiques, une néphrocalcinose, des calculs, une hydronéphrose, la présence de kyste(s) ou de tumeur(s),

  - l'échographie vésicale à la recherche d'une pathologie du bas appareil, d'un résidu post-mictionnel,
  - l'abdomen sans préparation à la recherche de calculs et de calcifications artérielles.
- Les orientations diagnostiques sont résumées dans le tableau 3, ci-après.

À l'issue de cette démarche, **un avis néphrologique est recommandé**. La conduite du diagnostic étiologique peut nécessiter d'autres examens comme une électrophorèse des protéines urinaires, une immunofixation des protéines urinaires, ou comme un écho-doppler des artères rénales, une ponction biopsie rénale, une cystographie, un scanner avec ou sans injection, une IRM avec ou sans gadolinium, une scintigraphie rénale, une artériographie rénale.

Les examens sans injection de produits de contraste iodés sont à privilégier. L'artériographie rénale ne sera préconisée qu'à visée thérapeutique (décision de revascularisation). L'injection d'iode expose au risque d'aggravation de l'insuffisance rénale.

Tableau 3. Orientation diagnostique devant une insuffisance rénale chronique

	Arguments cliniques	Arguments paracliniques
Néphropathie glomérulaire	• HTA • Œdèmes • ATCD de protéinurie, d'hématurie	• Protéinurie > 3 g/24 h ou > 300 mg/mmol de créatininurie, et/ou **> 50 % d'albumine** • Protéinurie associée à une hématurie et/ou cylindres hématiques • Reins symétriques, contours réguliers • Atrophie harmonieuse à un stade évolué
Néphropathie tubulo-interstitielle	• HTA absente ou modérée et tardive • ATCD d'infections urinaires récidivantes, uropathie, goutte, maladie métabolique	• Protéinurie de faible débit (souvent < 1 g/24 h), et/ou **< 50 % d'albumine** • Leucocyturie sans germes • Cylindres leucocytaires • Atrophie rénale asymétrique, contours bosselés
Atteinte vasculaire parenchymateuse	• HTA ancienne • Facteurs de risque cardio-vasculaire	• Protéinurie faible • Reins de taille symétrique
Atteinte réno-vasculaire	• HTA sévère résistant à une bithérapie synergique • Souffle • Facteurs de risque cardio-vasculaire	• Protéinurie faible • Reins de taille asymétrique (petit rein du côté de la sténose)

HTA : hypertension artérielle, ATCD : antécédent

POUR EN SAVOIR PLUS...

1) POURQUOI LA CRÉATININÉMIE EST-ELLE UN MARQUEUR IMPARFAIT DE LA FONCTION RÉNALE ?

La créatinine est le produit terminal du catabolisme de la créatine musculaire. Pour un individu donné, la production de créatinine est stable et dépend essentiellement de sa masse musculaire. Celle-ci varie en fonction du poids, de l'état nutritionnel, de l'âge, du sexe, et de l'ethnie du patient. La production, et donc la concentration plasmatique de créatinine, sont relativement constantes au cours du nycthémère (la fluctuation de concentration plasmatique est inférieure à 10 % sur 24 heures).

La créatininémie est utilisée en pratique clinique courante pour évaluer le débit de filtration glomérulaire (DFG) car la créatinine est essentiellement éliminée par le rein par filtration glomérulaire et pour une très faible part, par sécrétion tubulaire ; donc, toute élévation plasmatique doit, en principe, correspondre à une diminution de la filtration glomérulaire de la créatinine.

On estime que 85 % des sujets qui ont un DFG < 60 ml/min/1,73m^2 ont une créatininémie :

> 137 µmol/L pour les hommes
> 104 µmol/L pour les femmes

Cependant, il existe des circonstances où une élévation de la créatininémie ne correspond pas à une baisse du DFG :

- *substances interférant avec le dosage de la créatininémie : acide acéto-acétique (acido-cétose diabétique), bilirubine, acide ascorbique, céfoxitine, flucytosine... ;*
- *production accrue de créatinine : rhabdomyolyse massive, régime très riche en viande ;*
- *médicaments diminuant la sécrétion tubulaire de créatinine : cimetidine, triméthoprime, amiloride, triamtérène, spironolactone.*

En outre, chez l'insuffisant rénal, deux phénomènes conduisent à sous-estimer la baisse du DFG estimé d'après les valeurs de la créatininémie ou de la clairance mesurée de la créatininémie (avec recueil urinaire des 24 h : (Créat U X Volume U)/Créat P) : d'une part l'augmentation de la sécrétion tubulaire de créatinine (en cas d'insuffisance rénale sévère, la créatinine urinaire peut provenir pour près de 30 % d'une sécrétion tubulaire) ; d'autre part l'élimination digestive de la créatinine, habituellement négligeable, augmente en cas d'insuffisance rénale.

La créatininémie dépendant du poids, un dosage dit « normal » pour des normes de laboratoire peut en fait correspondre à une altération sévère de la fonction rénale :

Un créatinine à 100µmol/L correspond à une fonction rénale normale chez un jeune homme de 80 kg ; par contre, elle correspond à une atteinte importante de la fonction rénale chez une femme âgée de 40 kg → ***IL EST DONC ESSENTIEL D'ESTIMER SYSTÉMATIQUEMENT LE DFG. L'estimation par calcul est suffisante dans la très grande majorité des cas.***

2) ESTIMATIONS DU DÉBIT DE FILTRATION GLOMÉRULAIRE (DFG)

L'estimation du DFG par le calcul est donc beaucoup plus sensible pour le dépistage de l'insuffisance rénale que le seul dosage de la créatinine plasmatique. Plusieurs formules permettent de calculer le DFG. Elles ne sont que des approximations mais suffisent le plus souvent. La formule de Cockcroft et Gault est la plus

simple en pratique clinique courante. Cette formule est peu précise voire inadaptée dans les situations suivantes : âges extrêmes (pour l'enfant, on utilise la formule de Schwartz qui tient compte de la taille, de l'âge et de la créatininémie), obésité, diminution de la masse musculaire (dénutrition sévère, corticothérapie prolongée, tétra ou paraplégie, amputation), insuffisance hépato-cellulaire, grossesse, état œdémateux (cirrhose, insuffisance cardiaque congestive, syndrome néphrotique).

*Une autre formule mise au point par Levey en 1999 est la formule MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*). Elle tient compte de l'âge, du sexe, de l'ethnie, de la créatinine, de l'urée sanguine et de l'albuminémie. Il existe une version simplifiée de la formule MDRD qui tient compte de l'âge, du sexe, de l'ethnie et de la créatinine.*

En l'absence d'insuffisance rénale, les formules MDRD et Cockcroft et Gault estiment de façon comparable le DFG. En cas d'insuffisance rénale, la formule MDRD semblerait conduire à une meilleure estimation du DFG que le Cockcroft (de l'ordre de 2 ml/min/1,73m^2*). La formule MDRD serait également meilleure que la formule de Cockcroft et Gault chez les patients diabétiques, chez les hommes et chez les sujets obèses. A l'inverse, la formule de Cockcroft et Gault permettrait une meilleure estimation du DFG chez la femme et pour un BMI inférieur à 30.*

MDRD (formule intégrée dans des calculateurs)

DFG = 170 x (créatinine en mg/dl)$^{-0,999}$ *x âge*$^{-0,176}$
x (urée en mg/dl)$^{-0,17176}$ *x (albumine en g/dl)*$^{0.318}$
À multiplier par 0,762 chez la femme et par 1,18 pour les sujets de race noire.

MDRD simplifiée

DFG = 186 x (créatinine en mg/dl)$^{-1,154}$ *x âge*$^{-0,203}$
À multiplier par 0,762 chez la femme et par 1,21 pour les sujets de race noire.
Créatininémie en mg/L x 8,89 = créatininémie en µmol/L

Cependant, près d'un tiers des patients ne sont pas classés correctement selon le stade d'IRC (cf. chapitre sur l'IRC) avec les 2 formules. Ces formules restent imprécises pour évaluer le DFG et parfois une mesure réelle du DFG est nécessaire dans certaines circonstances.

3) MESURE DU DÉBIT DE FILTRATION GLOMÉRULAIRE (DFG)

Plusieurs traceurs peuvent être utilisés qui ont tous en commun d'être exclusivement éliminés par filtration glomérulaire :

- *l'inuline : « gold standard » de la mesure du DFG dont les normes sont 127 ± 20 ml/min/1,73m*^{2} *pour les hommes et 118 ± 20 ml/min/1,73m*^{2} *pour les femmes ; cette méthode a l'inconvénient de nécessiter une perfusion continue ;*
- *l'EDTA marqué au Chrome-51 : de réalisation plus facile car ne nécessite que des injections en bolus du traceur radioactif ;*
- *le iothalamate radioactif marqué à l'iode-125 ;*
- *le iohexol (produit de contraste iodé).*

Ces méthodes de mesures ne sont réalisables que dans des services d'exploration fonctionnelle car elles sont longues et délicates à réaliser. Elles sont utiles pour évaluer correctement le stade d'IRC chez un patient dont le DFG calculé par MDRD et Cockcroft est discordant ou inadapté (cf. supra*) ; et pour le suivi annuel des patients en IRC ou transplantés rénaux, en particulier dans le cas d'études prospectives ou de protocoles d'intervention thérapeutique.*

CHAPITRE 14 ➤ INSUFFISANCE RÉNALE AIGUË

Question 252. Module 11

OBJECTIFS

1) Savoir diagnostiquer l'insuffisance rénale aiguë

- Savoir définir l'IRA.
- Expliquer les principaux mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'IRA fonctionnelle, l'IRA obstructive et les IRA parenchymateuses.
- Analyser et hiérarchiser les manifestations cliniques et biologiques sanguines et urinaires permettant de faire le diagnostic des différentes formes d'IRA.
- Savoir distinguer l'IRA de l'IRC.
- Argumenter les procédures diagnostiques (ASP, échographie rénale, UIV, scanner, artériographie, PBR).
- Connaître les principales causes des IRA et discuter le diagnostic différentiel en tenant compte de l'épidémiologie.

2) Apprécier la gravité et le pronostic de l'insuffisance rénale aiguë

- Identifier les signes de gravité (acidose, hyperkaliémie, surcharge, choc) imposant des décisions thérapeutiques immédiates, l'hémodialyse et/ou une hospitalisation en urgence.
- Savoir expliquer les principales complications de la maladie.
- Expliquer l'histoire naturelle de la maladie, traitée et non traitée et les facteurs de pronostic.

3) Argumenter les principes du traitement et de la surveillance des IRA

- Connaître les différentes modalités thérapeutiques à mettre en œuvre pour traiter une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle (modalités et surveillance).
- Connaître les conditions d'utilisation des méthodes de remplissage vasculaire (expansion volémique) et de l'utilisation des diurétiques au cours de l'IRA.
- Connaître les principales modalités de prévention des insuffisances rénales aiguës, en particulier les IRA toxiques (PCI, médicaments...).
- Connaître les principes généraux du traitement de l'insuffisance rénale aiguë et les indications de la dialyse.

I. DÉFINITIONS

- L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est définie par la **baisse brutale et importante de la filtration glomérulaire**.
- Elle est habituellement **réversible** après traitement.
- La diurèse peut être conservée au cours de l'IRA.
- L'oligo-anurie est définie par une diurèse inférieure à 500 ml/24 heures ou 20 ml/heure.

II. PHYSIOPATHOLOGIE ET PRINCIPAUX TYPES D'IRA

A. Les déterminants de la filtration glomérulaire

Le débit de filtration glomérulaire (**DFG**) dépend de plusieurs paramètres physiques. Il est modélisé par la formule :

$$\mathbf{DFG = \Delta P \times Kf}$$

Où : ΔP = pression de filtration,
Kf = coefficient de filtration.

ΔP dépend :

- de la différence de pression **hydrostatique** entre le capillaire glomérulaire (Pcg, voisine de 45 mm Hg) et la chambre urinaire du glomérule (Pu, voisine de 10 mm Hg) ;
- et de la différence de pression **oncotique** entre le capillaire glomérulaire (Πcg, d'environ 25 mm Hg) et la chambre urinaire (Πu qui est nulle à l'état normal).

Le débit sanguin rénal n'apparaît pas directement dans l'équation du DFG, mais la **pression hydrostatique** du capillaire glomérulaire dépend du **flux sanguin** et de la différence des **résistances** entre artérioles afférentes (Raf) et efférentes (Ref) (figure 1).

$$\Delta P = (P_{cg} - P_u) - (\Pi_{cg} - \Pi_u)$$

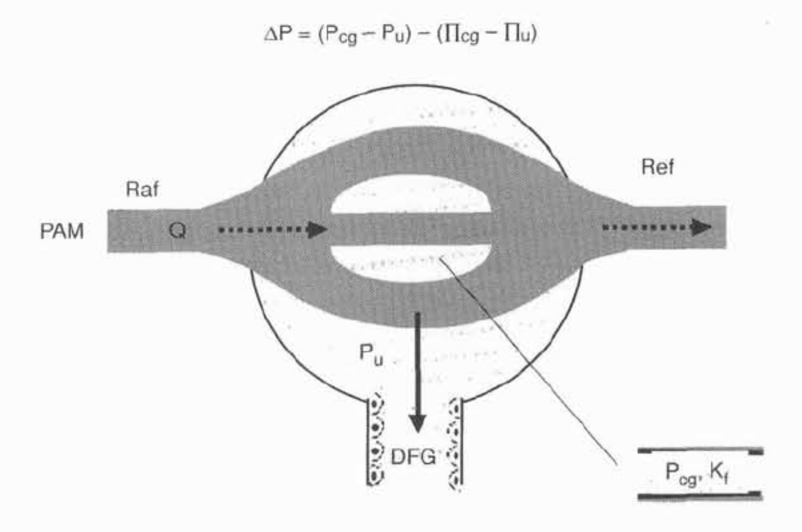


Figure 1. Composantes de l'hémodynamique glomérulaire

B. Les mécanismes de l'insuffisance rénale

Ainsi la filtration glomérulaire baisse ou s'annule quand :
- le débit sanguin rénal diminue (hypovolémie, choc) ;
- les Ref diminuent (vasodilatation efférente glomérulaire) ;
- les Raf augmentent (vasoconstriction pré-glomérulaire intense) ;
- ou encore si Pu augmente (obstacle intratubulaire ou sur la voie excrétrice).

Kf est un coefficient de filtration qui intègre la perméabilité du capillaire glomérulaire et la surface de filtration. On ne connaît pas de baisse primitive de la perméabilité cause d'IRA.

C. Principaux types d'IRA

1. L'IRA OBSTRUCTIVE, OU POST-RÉNALE

- Elle est due à un **obstacle** sur la voie excrétrice ou à une obstruction intra-tubulaire rénale.
- La Pu augmente et annule la pression de filtration quand elle est égale à la pression du capillaire glomérulaire.
- En cas d'obstacle sur la voie excrétrice, l'IRA n'apparaît que si l'obstacle est **bilatéral** ou sur un rein unique.
- L'obstacle peut être **incomplet**, et n'est donc pas toujours associé à une anurie. Une polyurie hypotonique peut même être observée, par diabète insipide néphrogénique.
- En effet, l'hyperpression dans les voies urinaires :
  - bloque la filtration glomérulaire ;
  - entraîne une redistribution du flux sanguin rénal ;
  - et empêche la constitution du gradient osmotique cortico-médullaire nécessaire à l'effet de l'ADH.

2. L'IRA FONCTIONNELLE, OU PRÉ-RÉNALE

- Elle est liée à une **diminution** du flux sanguin rénal et de la pression de perfusion rénale.
- Le parenchyme rénal est **intact**, la baisse de la filtration glomérulaire est une conséquence de l'hypoperfusion rénale.
- L'hypoperfusion rénale stimule :
  - la synthèse et la sécrétion de **rénine** par l'appareil juxtaglomérulaire, et donc la formation d'angiotensine II et la sécrétion d'aldostérone ;
  - le **système sympathique** périphérique ;
  - et la **sécrétion d'ADH**.
- Les conséquences rénales sont :
  - **dans les glomérules** : vasoconstriction post-glomérulaire de l'artériole efférente visant à maintenir la pression de filtration malgré la chute du débit sanguin rénal. Au-delà d'une certaine limite cependant, l'adaptation n'est plus possible et la pression de filtration chute. L'insuffisance rénale fonctionnelle apparaît alors ;

- **dans les tubules** :
  - réabsorption tubulaire proximale, liée à la baisse de pression hydrostatique dans les capillaires péritubulaires,
  - réabsorption distale accrue de sodium sous l'effet de l'aldostérone,
  - réabsorption d'eau sous l'effet de l'ADH.

- L'urine excrétée est donc **peu abondante (= oligurie), pauvre en sodium, riche en potassium**, acide, et très concentrée en osmoles (particulièrement en urée). La réabsorption d'eau par le tubule collecteur s'accompagne d'une réabsorption passive d'urée, expliquant l'augmentation plus importante de l'urée plasmatique que de la créatinine au cours des IRA fonctionnelles.
- Une forme particulière d'IRA fonctionnelle est celle liée à l'absence de vasoconstriction de l'artériole efférente sous l'effet des bloqueurs du système rénine angiotensine (**inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou antagonistes du récepteur de l'angiotensine II**). Dans ce cas, la Ref n'augmente pas et la baisse de la pression de filtration est suivie d'une chute de la la filtration glomérulaire. Cela est surtout observé en cas de sténose de l'artère rénale ou de sténose prégloméruIaire (néphroangiosclérose), chez des sujets déshydratés.

3. LES IRA PARENCHYMATEUSES

- Elles sont dûes à des lésions anatomiques des différentes structures du rein : les plus fréquentes sont les **nécroses tubulaires aiguës (NTA)**, mais l'IRA peut aussi compliquer les néphropathies interstitielles, glomérulaires ou vasculaires aiguës.
- Au cours des NTA, deux mécanismes sont le plus souvent en cause et souvent associés : l'un **ischémique**, l'autre **toxique**.

■ Cas des NTA ischémiques

- La baisse du flux sanguin rénal au cours **des états de choc** est à l'origine d'une ischémie rénale, en particulier dans la zone externe de la médullaire externe, à l'endroit où la PaO_2 est spontanément basse (environ 40 mmHg) et où les besoins énergétiques sont importants pour permettre les transports tubulaires.
- L'ischémie aboutit à des **modifications du métabolisme intracellulaire** des cellules épithéliales tubulaires :
  - activation de phospholipases et de protéases ;
  - production de radicaux libres dérivés de l'oxygène ;
  - activation des gènes impliqués dans l'apoptose.
- La **nécrose des cellules épithéliales tubulaires** est la principale lésion anatomique (vaisseaux, glomérules et interstitium restent normaux).
- Paradoxalement, le flux sanguin rénal est constamment et durablement diminué au cours des NTA constituées, et la filtration glomérulaire est effondrée, à moins de 10 % de la valeur normale.
- Ces modifications hémodynamiques, sans traduction anatomique, témoignent d'une vasoconstriction intrarénale pré et post glomérulaire majeure et d'une augmentation de la pression intratubulaire. La **vasoconstriction** est médiée par plusieurs agents :

- l'angiotensine II ;
- l'endothéline 1 ;
- les catécholamines ;
- le thromboxane A2 ;
- et un déficit en vasodilatateurs tels que la PGE2, et le NO.

- L'excès de Na^+ au niveau de la macula densa, lié au défaut de réabsorption tubulaire du Na^+ par le tubule ischémique, pourrait activer le « feed-back » tubulo-glomérulaire, et expliquer la vasoconstriction préglomérulaire tant que dure la nécrose tubulaire aiguë.
- **L'augmentation de la pression intra-tubulaire**, qui tend à diminuer la filtration glomérulaire également, résulte de l'accumulation intra-tubulaire de débris cellulaires nécrosés et de cellules intactes desquamées de la membrane basale tubulaire.

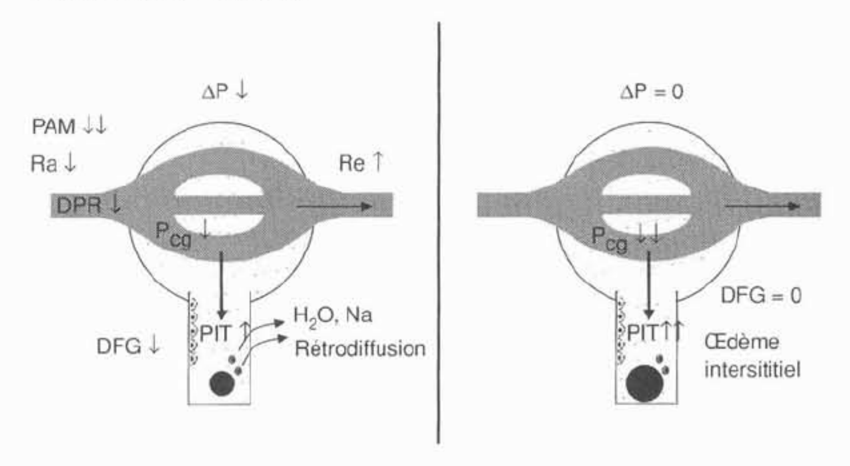


Figure 2. Mécanismes des nécroses tubulaires ischémiques

- **L'anurie**, qui accompagne les formes les plus sévères de NTA, est due à la baisse importante de la filtration glomérulaire, elle même liée à la baisse de la pression du capillaire glomérulaire et à l'augmentation de la pression intra-tubulaire (PIT). Elle est aussi en partie expliquée par la rétro-diffusion de l'urine à travers l'épithélium lésé.

■ Les autres IRA parenchymateuses

L'IRA des autres formes d'atteintes rénales obéit à des mécanismes différents :

- au cours des **glomérulonéphrites** ou des **microangiopathies thombotiques,** la baisse du Kf semble jouer un rôle prédominant, essentiellement par baisse de la surface de filtration ;
- au cours des **néphrites interstitielles aiguës**, l'œdème intrarénal augmente la pression intrarénale diminuant ainsi le flux sanguin et la pression de filtration glomérulaire ;
- au cours des **rhabdomyolyses** ou des hémolyses massives, la précipitation intratubulaire de myoglobine ou d'hémoglobine, ou de chaînes légères d'immunoglobulines est impliquée dans l'IRA.

Les IRA fonctionnelles et les IRA organiques sont de loin les plus **fréquentes**. A titre d'exemple la répartition des différents types d'IRA dans un service de réanimation est indiquée dans la figure 3.

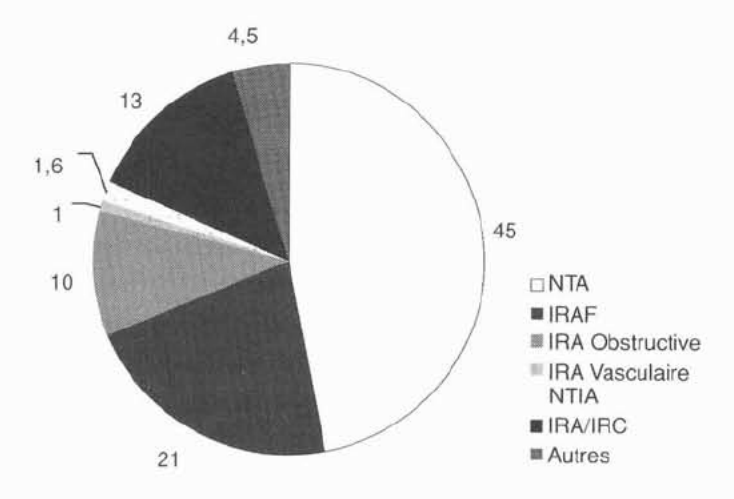


Figure 3.

III. DIAGNOSTIC POSITIF DE L'IRA

Il repose sur un interrogatoire, un examen clinique complet, un bilan biologique sanguin et urinaire et certains examens morphologiques, selon le contexte étiologique.

A. Le caractère aigu de l'insuffisance rénale

- L'insuffisance rénale est affirmée devant une augmentation rapide de l'urée plasmatique et de la créatininémie en quelques jours ou semaines.
- Elle est aiguë :
  - si la fonction rénale était **normale** auparavant ;
  - si les reins sont **de taille normale ou augmentée** ;
  - **l'absence d'anémie et d'hypocalcémie** est aussi en faveur du caractère aigu récent.

B. Diagnostic différentiel entre IRA et insuffisance rénale chronique

- Schématiquement, de nombreux points opposent ces 2 entités (tableau 1) mais il est parfois difficile de trancher, lorsque la fonction rénale antérieure n'est pas connue.

Tableau 1. Principaux signes distinctifs entre insuffisance rénale aiguë et insuffisance rénale chronique

Signes	IRA	IRC
Anémie	absente	présente
Hypocalcémie	absente	présente
Atrophie rénale bilatérale	absente	présente
Péricardite	absente	possible

- Des **aggravations aiguës** parfois réversibles peuvent survenir chez des patients ayant une IRC, par exemple après injection de produits de contraste iodés ou lors de la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- L'IRA peut être associée à une **anémie**, en cas d'hémolyse aiguë ou de choc hémorragique eux mêmes à l'origine de l'IRA.
- Une **hypocalcémie** précoce et parfois profonde peut être présente au cours des IRA secondaires à une rhabdomyolyse.
- En revanche, des reins de **taille normale** ou augmentée peuvent se voir dans certaines formes d'IRC (diabète, myélome, polykystose). Seule l'atrophie rénale bilatérale permet d'affirmer le caractère chronique de l'IRC.

C. Diagnostic différentiel entre anurie et rétention aiguë d'urine

- En cas d'anurie, la formation d'urine par les reins est arrêtée alors que lors d'une rétention aiguë d'urine, l'arrêt de la diurèse est lié à un défaut de vidange vésicale.
- La recherche **d'un globe vésical** doit être systématique chez tout malade oligoanurique +++.

IV. LES INSUFFISANCES RÉNALES AIGUËS OBSTRUCTIVES

1. PRÉSENTATION CLINIQUE

- L'IRA obstructive doit être évoquée devant :
  - des antécédents de **lithiase urinaire** ;
  - de **cancers** digestif ou utérin ;
  - de **tumeur prostatique ou de vessie**.
- Le début peut être marqué par une **douleur** lombaire uni ou bilatérale ou une **hématurie** macroscopique avec caillots.
- Il faut rechercher
  - un **globe** vésical ;
  - un **blindage pelvien** au toucher vaginal ou au toucher rectal.
- Les IRA obstructives sont affirmées sur la mise en évidence d'une **dilatation des cavités pyelocalicielles à l'échographie rénale**. La taille des reins est normale. La dilatation est bilatérale, ou unilatérale sur un rein fonctionnellement ou anatomiquement unique. Une simple hypotonie des cavités pyélocalicielles, ou l'absence de dilatation des cavités ne permet pas d'exclure une origine obstructive à l'IRA, notamment quand l'obstacle s'est installé brutalement et que le malade est oligo-anurique.
- **L'ASP** a un double intérêt :
  - repérer un ou plusieurs **calculs** radio-opaques, en cas d'IRA obstructive ;
  - mesurer la **taille** des reins (la taille normale étant de 11-13 cm sur le grand axe soit 3 vertèbres et demi).

- L'UIV n'est plus pratiquée aujourd'hui (risque de toxicité lié aux produits de contraste iodés). Si nécessaire, **une uro-IRM** après injection de gadolinium peut permettre de visualiser les voies excrétrices.
- La **tomodensitométrie rénale** est utile :
  - pour le diagnostic des IRA obstructives devant une suspicion d'infiltration rétro- péritonéale tumorale ou fibreuse ;
  - mais augmente le risque d'aggravation de l'IRA liée à la toxicité des produits de contraste iodés.

2. CAUSES DES IRA OBSTRUCTIVES

- Les principales causes d'IRA obstructives sont listées dans le tableau 2.

Tableau 2. Principales causes d'IRA obstructives

Lithiases urinaires
• Calcul unilatéral sur rein fonctionnel unique
Pathologie tumorale
• Adénome de prostate
• Cancer de la prostate
• Cancer du col utérin
• Tumeur de vessie
• Cancer du rectum, de l'ovaire, de l'utérus
• Métastases rétropéritonéales (rare)
Pathologie inflammatoire : fibrose ou liposclérose rétropéritonéale

- **Chez le sujet jeune**, les obstacles sont essentiellement d'origine **lithiasique** (lithiases oxalo-calciques radio-opaques). La migration calculeuse bilatérale simultanée est exceptionnelle. L'IRA peut survenir en cas d'obstruction sur un rein unique.
- **Chez le sujet âgé**, les **causes tumorales** (compression urétérale par envahissement métastatique rétropéritonéal) sont fréquentes et de mauvais pronostic.

3. TRAITEMENT DES IRA OBSTRUCTIVES

- Le traitement initial repose sur **la dérivation des urines en urgence**. L'urgence est majorée s'il existe une infection associée.
- Si l'obstacle est bas situé (vessie, urètre, prostate), la dérivation est réalisée par **sondage vésical o**u pose d'un **catheter sus-pubien**.
- Si l'obstacle est plus haut situé, deux techniques de dérivation sont disponibles : **la sonde urétérale** (extériorisée transvésicale, ou non extériorisée type sonde en double J), et **la néphrostomie per-cutanée** (réalisée sous anesthésie locale après repérage échographique des cavités dilatées).
- Après dérivation des urines, on assiste le plus souvent à la reprise d'une diurèse abondante (**polyurie des levées d'obstacle**), nécessitant des apports hydrosodés abondants. Le risque est la déshydratation qui retarderait la guérison de l'IRA. Une surveillance clinique et biologique quotidienne

ou bi-quotidienne est indispensable. La fonction rénale redevient normale en **quelques jours**.

V. LES INSUFFISANCES RÉNALES AIGUËS FONCTIONNELLES

A. Circonstances de survenue

- Les IRA fonctionnelles surviennent au cours des **déshydratations extracellulaires** importantes avec :
  - hypotension artérielle ;
  - tachycardie ;
  - pli cutané ;
  - perte de poids ;
  - hémoconcentration (augmentation de l'hématocrite et des protides sanguins).
- Les IRA fonctionnelles peuvent aussi compliquer **les hypovolémies efficaces** observés lors :
  - de l'insuffisance cardiaque congestive ;
  - des décompensations œdémato-ascitiques des cirrhoses ;
  - du syndrome néphrotique.
- Les principales causes d'IRA fonctionnelles sont listées dans le tableau 3.

Tableau 3. Principales causes d'IRA fonctionnelles

1) Déshydratation extracellulaire
• Pertes cutanées (sudation, brûlure) ou digestives (vomissements, diarrhée, fistules). • Pertes rénales : – traitement diurétique excessif +++ ; – polyurie osmotique du diabète décompensé et de la levée d'obstacle ; – néphrite interstitielle chronique ; – insuffisance surrénale.
2) Hypovolémie réelle ou « efficace »
• Syndrome néphrotique sévère. • Cirrhose hépatique décompensée. • Insuffisance cardiaque congestive. • Hypotension artérielle des états de choc débutants cardiogéniques, septiques, anaphylactiques, hémorragiques.
3) IRA hémodynamiques (IEC, ARA2, AINS, anticalcineurines)

- Leur point commun est un bas débit sanguin rénal. L'IRA fonctionnelle est immédiatement **réversible** quand le flux sanguin rénal est restauré. En revanche si l'ischémie rénale n'est pas corrigée, des lésions de nécrose tubulaire peuvent s'installer, l'IRA devient alors organique.

- Au cours des déshydratations extracellulaires, l'IRA et l'oligoanurie sont favorisées par la prise de bloqueurs du système rénine angiotensine (IEC, ARAII) seuls ou associés aux diurétiques et/ou aux anti-inflammatoires non stéroïdiens. Cette association médicamenteuse chez le sujet âgé ayant une néphro-angiosclérose peut induire un effondrement de la pression de filtration glomérulaire et une **IRA « hémodynamique »**. La recherche de sténose de l'artère rénale doit être systématique. La récupération de L'IRA est très rapide en 24 à 48 heures à l'arrêt des IEC/ARAII et après réhydratation.

B. Les signes distinctifs entre IRA fonctionnelle (IRA F) et IRA organique par nécrose tubulaire (NTA)

Ils sont indiqués dans le tableau 4.

Tableau 4. Indices plasmatiques et urinaires permettant de distinguer IRA F et IRA organiques (NTA)

Signes	IRA F	NTA
Urée plasmatique	augmentée	augmentée
Créatininémie	normale ou peu augmentée (< 300 µmol/L)	augmentée
Urée/Créatinine P (en µmol/L)	> 100	< 50
FE Na^+	< 1 %	> 1-2 %
Na^+/K^+ urinaire	< 1	> 1
U/P urée	> 10	< 10
U/P créatinine	> 30	< 30
U/P osmoles	> 2	< 2

FE Na^+ : fraction d'excrétion du sodium = CNa/Ccr = UNa x PCr / PNa x UCr

- **Piège** : persistance de la natriurèse,au cours des IRA F (rapport Na^+/K^+ urinaire > 1), si la cause de l'hypovolémie est due **à une perte rénale de sodium** (**diurétiques**, hypoaldostéronisme, néphrite interstitielle...).

C. Traitement de l'IRA fonctionnelle

1. LES IRA FONCTIONNELLES PAR DÉSHYDRATATION EXTRACELLULAIRE ET HYPOVOLÉMIE

- Le traitement des IRA fonctionnelles repose sur la restauration d'une volémie efficace.
- En cas de pertes hydro-sodées, on s'aidera pour estimer la quantité de volume perdu :
  - du poids ;
  - de la pression veineuse centrale ;
  - voire du cathétérisme artériel ;
  - de l'échographie cardiaque et de la veine cave.

- **On utilise du soluté salé isotonique** (9 ‰) ou hypotonique (4,5 ‰) IV. Dans les IRA peu sévères, une réhydratation orale (régime salé et boissons abondantes) peut suffire.
- La **surveillance** est basée sur :
  - la courbe de poids ;
  - la fréquence cardiaque ;
  - la pression artérielle ;
  - la reprise de la diurèse ;
  - le ionogramme urinaire pour observer la disparition des signes d'hyperaldostéronisme secondaire.

2. CAS DES INSUFFISANCES RÉNALES FONCTIONNELLES AVEC ŒDÈMES

- L'IRA du syndrome hépato-rénal est rarement réversible, et souvent le patient décède des conséquences de la cirrhose. On peut toutefois tenter une expansion volémique, éventuellement par de l'albumine (si albuminémie < 20 g/L), associée à des diurétiques de l'anse.
- Au cours des syndromes néphrotiques, surtout lorsque l'hypoalbuminémie est profonde, la perfusion d'albumine et l'utilisation de diurétiques permettent à la fois de corriger l'hypovolémie efficace et de faire perdre les œdèmes.
- L'IRA fonctionnelle secondaire à l'insuffisance cardiaque peut être corrigée par le traitement de l'insuffisance cardiaque.

3. CAS PARTICULIER DES IEC ET DES AINS

- Les IRA secondaires à la prise d'IEC ou d'ARAII :
  - s'améliorent à l'arrêt du traitement ;
  - la déshydratation associée (prise concomitante de diurétiques, troubles digestifs) doit être corrigée.
- Les IRA fonctionnelles secondaires à la prise d'AINS régressent aussi à l'arrêt du traitement.

VI. LES INSUFFISANCES RÉNALES AIGUËS ORGANIQUES

A. diagnostic syndromique des IRA organiques

- Les IRA organiques sont le plus souvent liées **à une nécrose tubulaires aiguë**, mais peuvent aussi être en rapport avec d'autres types d'atteinte parenchymateuse.
- L'analyse syndromique est essentielle pour reconnaître le type d'atteinte rénale et doit prendre en compte les signes cliniques uro-néphrologiques et le syndrome urinaire (tableau 5).

Tableau 5. Diagnostic syndromique des insuffisances rénales aiguës parenchymateuses

Signes	NTA	NIA	NGA	NVA
HTA	non	non	oui	oui
Œdèmes	non	non	oui	non
Protéinurie	< 2 g/j	< 2 g/j	> 2-3 g/j	variable
Hématurie micro	non	non	oui	non
Hématurie macro	non	possible	possible	possible
Leucocyturie	non	oui	non	non
Infection urinaire	non	possible	non	non

NTA = nécrose tubulaire aiguë
NIA = néphrite intestitielle aiguë
NGA = néphropathie glomérulaire aiguë
NVA = néphropathie vasculaire aiguë

- Une fois le diagnostic syndromique établi, le diagnostic étiologique peut être envisagé. Celui-ci repose sur l'analyse des **signes cliniques extrarénaux** associés, le **contexte** étiologique, et les **examens complémentaires**.

B. Procédures diagnostiques

Les examens parfois utiles sont, outre **l'échographie rénale, systématique** au cours de toute IRA :

- **L'artériographie**, rarement indiquée au cours des IRA : elle est demandée :
  - en cas de suspicion de thrombose ou d'embolie des artères rénales ;
  - pour rechercher une nécrose corticale au cours des microangiopathies thrombotiques sévères ou après choc septique et CIVD.
- **La ponction biopsie rénale** (PBR) a des indications précises au cours de l'IRA :
  - elle est réalisée quand le tableau **diffère** de celui d'une nécrose tubulaire aiguë et que sont évoquées une néphropathie glomérulaire, vasculaire ou interstitielle ;
  - devant un tableau de NTA, la PBR doit aussi être faite **précocément** lorsque les circonstances d'apparition ne sont pas évidentes, ou plus **tardivement** lorsque la fonction rénale ne s'améliore pas 4 à 5 semaines après l'apparition de l'IRA.
- Dans tous les cas, la PBR expose au risque d'hémorragie, et les précautions habituelles doivent être prises :
  - bon contrôle de l'hypertension artérelle ;
  - absence de trouble de l'hémostase ;
  - repérage échographique des reins ;
  - expérimentateur entraîné.

C. Causes des IRA parenchymateuses

Les principales causes d'IRA parenchymateuses sont listées dans le tableau 6.

Tableau 6. Principales causes d'IRA parenchymateuses

Nécroses tubulaires aiguës	
• Ischémiques par choc	– Septique – Hypovolémique – Hémorragique – Anaphylactique – Cardiogénique
• Toxicité tubulaire directe	– Aminosides – Produits de contraste iodés – Anti-inflammatoires non stéroïdiens – Cisplatine – Amphotéricine B – Céphalosporines (1ère génération) – Ciclosporine A et tacrolimus
• Précipitation intratubulaire	– Acyclovir, inhibiteurs des protéases – Méthotrexate – Sulfamides, crixivan – Chaînes légères d'immunoglobulines (myélome) – Myoglobine (rhabdologie) – Hémoglobine (hémolyse)
Néphrites interstitielles aiguës	
• Infectieuses	– Ascendantes (pyélonéphrites aiguës) – Hématogènes – Leptospiroses, fièvres hémorragiques virales
• Immuno-allergiques	– Sulfamides – Ampicilline, méthicilline – Anti-inflammatoires non stéroïdiens – Fluoroquinolones
Néphropathies glomérulaires aiguës ou rapidement progressives	– Glomérulonéphrite aiguë post infectieuse – GNRP endo et extracapillaire (lupus, cryoglobulinémie, purpura rhumatoïde, syndrome de Goodpasture) – Glomérulonéphrite nécrosante (maladie de Wegener, polyangéite microscopique)
Néphropathies vasculaires aiguës	– Syndrome hémolytique et urémique – Embolies de cristaux de cholésterol – Thromboses et embolies des artères rénales

1. LES NÉCROSES TUBULAIRES AIGUË

- Elles représentent environ **80 %** de toutes les IRA organiques.
- Elles se voient essentiellement après un **état de choc** et/ou la prise de médicaments ou **produits néphrotoxiques**.
- Au cours des **NTA ischémiques** (hypoperfusion rénale), le tableau est souvent dominé par le **choc**, quel que soit sa cause (hypovolémique, cardiogénique, septique). Il y a le plus souvent une oligurie initiale ; les urines sont peu concentrées (U/P urée < 5) et le rapport Na^{+}/K^{+} urinaire est > 1.
- Au cours des NTA **toxiques**, le profil urinaire est identique mais la diurèse est le plus souvent conservée.
- Enfin, les NTA secondaires à une **rhabdomyolyse** aigue (traumatique ou non) ont des **particularités sémiologiques** : hyperuricémie importante, hypocalcémie initiale, élévation des CPK (> 10 x N le plus souvent).
- Les formes les plus sévères sont oligoanuriques, tandis que la majorité des NTA actuellement est à diurèse conservée.
- La PBR n'est pas pratiquée dans ces formes d'IRA.
- Après une phase d'IRA de **1 à 3 semaines**, la fonction rénale récupère progressivement pour revenir à l'état antérieur. La **prévention** est souvent possible et doit être appliquée.

2. LES NÉPHRITES INTERSTITIELLES AIGUËS

- **Infectieuses**, ascendantes (pyélonéphrites) ou hématogènes (avec septicemie et foyers septiques extrarénaux). Elles peuvent être peu bruyantes, notamment chez la femme âgée, alitée. Elles peuvent à l'inverse être très sévères, avec **choc septique**, surtout s'il existe un obstacle sur la voie excrétrice. **La dérivation des urines** est alors une **urgence**. Le scanner montre habituellement des foyers typiques de pyélonéphrite ou des microabcès, voire un véritable abcès ou un phlegmon périnéphrétique
- **Toxiques médicamenteuses**, souvent immuno-allergiques, et associées alors à une hyper éosinophilie, une éosinophilurie, une fièvre, un rash cutané ou une cytolyse hépatique.

3. LES GLOMÉRULONÉPHRITES RAPIDEMENT PROGRESSIVES

- Elles doivent être reconnues précocément car ce sont des **urgences thérapeutiques**. Le bilan immunologique et la PBR doivent être pratiqués rapidement.
- Il s'agit habituellement de glomérulonéphrites nécrosantes et extracapillaires, dans la cadre de **vascularites nécrosantes**, ou de glomérulonéphrites prolifératives endo et extracapillaires dans le cadre du **lupus**, de **cryoglobulinémie mixte**, ou de **purpura rhumatoïde**. Associée à des hémoptysies, et des hémorragies intra-alvéolaires, il faut évoquer un syndrome de Goodpasture (rechercher d'anticorps anti-membrane basale glomérulaire) ou une poly angéite microscopique (recherche d'anticorps anticytoplasme des polynucléaires).

4. LES NÉPHROPATHIES VASCULAIRES

- Liées à l'atteinte des **artères de petits calibres** et des capillaires dans :
  - **le syndrome hémolytique et urémique** (SHU) avec HTA, anémie hémolytique régénérative de type mécanique (présence de schizocytes), augmentation des LDH, baisse de l'haptoglobine, et thrombopénie sans signe de CIVD (fibrinogène et TP normaux). Le SHU est la première cause d'IRA chez le nourrisson, et est plus rare chez l'adulte. Il est habituellement une complication d'une infection par entérobactérie pathogène donnant une diarrhée souvent hémorragique. Le germe le plus souvent rencontré est *E. Coli* de sérotype O157:H7 (cf. chapitre 18) ;
  - **les embolies de cholesterol** : l'IRA est associée à des signes cutanés avec nécrose distale périunguéale et livedo. Elle survient chez un sujet athéromateux, après une artériographie ou une manœuvre endovasculaire, ou lors d'un traitement anticoagulant (cf. chapitre 18).
- Liées à l'atteinte des **artères de gros calibre** :
  - embolies, thromboses athéromateuses, dissection des artères rénales peuvent aussi se compliquer d'IRA ;
  - douleur lombaire, hématurie macroscopique et fièvre, augmentation des LDH sont évocatrices ;
  - l'artériographie confirme le diagnostic et peut précéder l'angioplastie percutanée.

VII. COMPLICATIONS ÉVOLUTIVES ET PRONOSTIC DES IRA

A. Mortalité

- La mortalité au cours de l'IRA en réanimation ou nécessitant la prise en charge en dialyse est en moyenne de **50 %** toutes causes confondues.
- Elle est liée :
  - à la **maladie causale** : choc septique ou hémorragique, convulsions, insuffisance respiratoire, grand traumatisme, pancréatite ;
  - au **terrain** sur lequel survient l'IRA : âge du patient, maladies coronariennes sous jacentes, insuffisance respiratoire, diabète, cancers ;
  - aux **complications secondaires** de la réanimation et en particulier aux infections nosocomiales : septicémie sur cathéter, pneumopathie, dénutrition.

B. Principales complications

- Les complications métaboliques propres à l'IRA :
  - **acidose métabolique** et **hyperkaliémie** sont rapidement contrôlées par l'hémodialyse ;
  - **hypervolémie** et œdème pulmonaire sont souvent la conséquence d'un remplissage vasculaire excessif et nécessitent parfois le recours à l'ultrafiltration ;

- risque de **dénutrition** par défaut d'anabolisme et souvent hypercatabolisme azoté.
- Les **infections nosocomiales** fréquentes, nécessitent une prévention scrupuleuse.
- Les **hémorragies digestives** sont prévenues par les traitements anti-acide prophylactiques.
- Les **complications cardiovasculaires** : phlébite, embolie pulmonaire, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral sont favorisés par :
  - l'alitement ;
  - les variations tensionnelles ;
  - l'hypoxémie.

C. Les facteurs de pronostic

- Les facteurs du **pronostic rénal** sont :
  - la fonction rénale antérieure ;
  - le type de l'IRA (les NTA guérissent sans séquelles contrairement aux autres atteintes).
- Les facteurs du **pronostic vital** sont :
  - le choc septique initial ;
  - le nombre de défaillances viscérales associées à l'IRA ;
  - les complications et ;
  - le terrain sur lequel survient l'IRA.

VIII. PRÉVENTION DE L'IRA

Compte tenu de la gravité de l'IRA, la **prévention** est extrêmement importante +++.

A. Prévention de la NTA chez les sujets à risque

- La prévention de la NTA s'impose dans les cas suivants :
  - patients présentant une infection grave ;
  - état de choc ;
  - suites de chirurgie lourde notamment cardiaque ou aortique avec clampage de l'aorte sus rénale ;
  - en particulier chez les sujets âgés, diabétiques, athéromateux, ayant déjà une insuffisance rénale.
- Le traitement préventif repose sur **le maintien d'une volémie efficace** et de la diurèse.
- Les apports hydrosodés seront **adaptés** en fonction :
  - de la courbe de poids ;
  - de l'apparition d'œdèmes ;
  - du bilan des entrées et des sorties (diurèse et natriurèse, pertes digestives...).

- On pourra s'aider de la pression veineuse centrale et des pressions artérielles pulmonaires ainsi que de l'échographie cardiaque trans-thoracique.
- Les solutés de remplissage utilisés sont principalement les **cristalloïdes**, et les **colloïdes**.
- Si le patient reste oligurique alors que la volémie est satisfaisante, l'utilisation de **diurétiques de l'anse** permet parfois de restaurer une diurèse efficace.

B. Prévention de la tubulopathie à l'iode

- Les sujets à risque sont les patients :
  - diabétiques ;
  - insuffisants rénaux ;
  - insuffisants cardiaques ;
  - ou ayant un myélome.
- L'injection de produits iodés est **contre indiquée en cas de myélome**. Elle doit être évitée chez le diabétique, ou l'insuffisant rénal.
- Si l'injection d'iode ne peut être évitée, il est indispensable d'en prévenir la toxicité par l'arrêt préalable des AINS et des diurétiques et de recourir à la **perfusion de soluté salé hypotonique** à 0,45 % (1 ml/kg/h pendant les 12 h précédant l'examen et dans les douze heures suivant l'examen). La N-acétyl cystéine PO le jour précédent et le jour de l'injection d'iode pourrait avoir un effet bénéfique.

C. Prévention de la néphrotoxicité médicamenteuse (aminosides, cisplatine, amphotéricine B)

- La posologie journalière des aminosides doit être adaptée à la fonction rénale.
- En cas de prescription prolongée (plus de 48 h), la dose journalière doit être adaptée aux **taux résiduels**. La déshydratation et la prise de diurétiques aggravent le risque de néphrotoxicité.
- Les mêmes précautions d'hydratation, éventuellement associée à une diurèse forcée (avec apport de soluté salé iso ou hypotonique), doivent être prises pour tous les médicaments néphrotoxiques (Amphotéricine B, Cisplatine).

D. Prévention des IRA fonctionnelles médicamenteuses

- Les IEC et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II :
  - doivent être prescrits avec **prudence** chez le sujet âgé et chez les patients à risque vasculaire ;
  - leur prescription est précédée de la recherche d'un souffle abdominal et au moindre doute d'une sténose des artères rénales (écho-doppler) qui contre-indiquerait ces traitements.
- Les **AINS** sont **contre-indiqués** au cours de l'insuffisance rénale chronique.

E. Prévention du syndrome de lyse

- Au cours des rhabdomyolyses ou des lyses tumorales importantes (spontanées ou après chimiothérapie des leucémies aiguës, des lymphomes, des cancers anaplasiques à petites cellules), la NTA doit être prévenue par une **hydratation massive avec diurèse forcée**.
- L'alcalinisation des urines :
  - est recommandée au cours des rhabdomyolyses ;
  - mais évitée au cours des syndromes de lyse tumorale car cela augmente le risque de précipitation de cristaux de phosphate de calcium. L'injection précoce d'uricase IV (Uricozyme®) permet d'éviter l'hyperuricémie des syndromes de lyse tumorale.

IX. TRAITEMENT DES IRA ORGANIQUES

1. TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE ET PRÉVENTIF DES COMPLICATIONS

- De très nombreux médicaments sont éliminés par le rein. Il faut donc systématiquement penser à **adapter leur posologie**.
- La **prévention des hémorragies digestives** repose sur les anti-H_2, les inhibiteurs de la pompe à proton et les pansements gastriques (essentiellement le sucralfate).
- Un **apport calorique et azoté suffisant** est nécessaire pour éviter la dénutrition (liée au catabolisme azoté), et permet de diminuer le risque de certaines complications (hémorragie digestive, retard de cicatrisation, épisodes infectieux). Pour les patients sédatés, on utilisera de préférence la voie entérale.
- En pratique, les apports doivent être de 20 à 40 cal/kg/j et 0,2 à 0,3g/kg/j d'azote.

2. TRAITEMENT DE L'HYPERKALIÉMIE

- L'hyperkaliémie est une complication grave **potentiellement mortelle**.
- due principalement à la baisse de sécrétion tubulaire de potassium, plus fréquente dans les formes anuriques.
- aggravée par le relargage du potassium intracellulaire dans la circulation (acidose métabolique, rhabdomyolyse, hémolyse, syndrome de lyse tumoral) ou la prise de certains médicaments (anti-aldostérone, IEC, trimétoprime-sulfaméthoxazole...).
- La kaliémie doit être dosée systématiquement et il faut faire **un électrocardiogramme** à la recherche de modifications électriques : ondes T amples pointues et symétriques, et surtout troubles de conduction. Le risque d'arrêt cardio-circulatoire est alors majeur et le traitement de l'hyperkaliémie doit être débuté immédiatement.
- Les principaux traitements de l'hyperkaliémie et leurs modes d'action sont présentés dans le tableau 7. Il faut arrêter les médicaments hyperkaliémiants et supprimer les apports potassiques.

Tableau 7. Traitements de l'hyperkaliémie

Traitement	Mode d'action	Délai d'action
• Kayexalate	• Échange 1 à 2 mmol de K^+/g de résine dans la lumière digestive.	1 à 4 h
• Diurétiques de l'anse	• Favorisent l'élimination urinaire du K^+	1 à 4 h
• Gluconate de Ca^{++}	• Antagoniste du K^+, améliore la conduction	quelques minutes
• Insuline et glucose	• Fait entrer le K^+ dans les cellules	30 min à 1 h
• Bicarbonates	• Fait entrer le K^+ dans les cellules	0 min à 1 h
• Dialyse	• Épuration du K^+	dès les 15 premières minutes de dialyse

3. TRAITEMENT DE L'ACIDOSE MÉTABOLIQUE

- Elle est **fréquente** et le plus souvent modérée au cours des IRA.
- Elle est liée à l'accumulation d'acides faibles organiques et minéraux et à la diminution de l'élimination des protons H^+. L'accumulation d'acides faibles (non dosés) entraîne la présence d'un trou anionique.
- Dans certains cas l'acidose peut être plus importante (tableau 8) :

Tableau 8. Causes d'IRA avec acidose importante

• IRA toxiques : éthylène glycol (acidose oxalique)
• Au cours des états de choc septiques, cardiogéniques ou mixtes (acidose lactique)
• Acido-cétose diabétique avec IRA fonctionnelle
• Pertes digestives de bicarbonates (IRA fonctionnelle secondaire à une diarrhée)
• IRA obstructive

- Dans la majorité des cas, il n'y a pas lieu de traiter l'acidose métabolique à la phase aiguë.
- L'apport de bicarbonates est justifié :
  - lorsque l'acidose métabolique est associée à une hyperkaliémie menaçante ;
  - en cas de perte de bicarbonates (diarrhée) ;
  - ou éventuellement en cas d'apparition d'une acidose mixte (épuisement du patient qui n'arrive plus à compenser en hyperventilant, en particulier au cours des acido-cétoses diabétiques).
- Le recours à l'injection IV de solutions de bicarbonate de sodium isotonique (14g ‰) ou exceptionnellement molaire ou semi-molaire (84 g ‰ ou 42 g ‰) peut alors être envisagé.
- L'épuration extra-rénale est indispensable si l'injection de bicarbonates est impossible (surcharge hydrosodée), au cours des états de choc avec acidose lactique ou en cas d'intoxication (éthylène glycol, méthanol).

Une conférence de consensus en réanimation et médecine d'urgence a eu lieu le 10 juin 1999 sur le thème : « Correction de l'acidose métabolique en réanimation », dont voici quelques conclusions :

• D'une part, l'acidose pourrait avoir un effet cytoprotecteur (épargne énergétique).

• D'autre part, l'alcalinisation présente des risques : l'apport de bicarbonate de sodium augmente la production de CO_2 qui doit être éliminé par le poumon. L'apport massif de bicarbonate de sodium est donc risqué chez un patient non ventilé. Le Carbicarb (solution équimolaire de bicarbonate de sodium et de carbonate) permet de limiter la production de CO_2.

• Enfin, l'alcalinisation relance la glycolyse et la production de lactates par les cellules (aggravation de l'acidose lactique, en particulier au cours des acidoses lactiques et des acido-cétoses).

• En conclusion, il n'y a pas lieu le plus souvent de corriger l'acidose, sauf en cas de perte d'ions bicarbonates.

4. SURCHARGE HYDRO-SODÉE

■ Hyperhydratation extracellulaire

- **L'hyperhydradation extracellulaire** se traduit par une HTA et la présence d'œdèmes déclives, éventuellement associés à des épanchements séreux (plèvres, péricarde). Elle peut se compliquer d'œdème aigu pulmonaire.
- La surcharge hydro-sodée apparaît surtout au cours des néphropathies glomérulaires et vasculaires aiguës.
- Elle est plus rare au cours des tubulopathies, sauf en cas d'apport excessif de liquides de remplissage.
- Le traitement est basé sur les **diurétiques** de l'anse PO ou IV, éventuellement en continu. En l'absence de réponse au traitement diurétique, ou en cas d'OAP menaçant, le recours à l'épuration extra-rénale est nécessaire.

■ Hyper-hydradatation intracellulaire

- Une **hyperhydratation intracellulaire** (hyponatrémie) est fréquente, souvent modérée et sans conséquence clinique.
- C'est une hyponatrémie de dilution par apport excessif d'eau alimentaire ou parfois iatrogène (apport inapproprié de soluté hypotoniques).

5. L'ÉTAT DE CHOC

- L'origine d'un choc septique ou cardiogénique doit être traitée
- Il peut compliquer une hyperkaliémie avec trouble de conduction, bradycardie et incompétence myocardique, un OAP asphyxique, ou plus rarement une acidose métabolique sévère ($pH < 7,0$).

6. INDICATIONS DE LA DIALYSE

- En dehors des indications urgentes déjà discutées, la dialyse est indiquée en cas de persistance de l'insuffisance rénale pour en prévenir les complications. L'objectif est une urée plasmatique inférieure à 30 mmol/L pendant

toute la période d'IRA. La première séance de dialyse doit être courte (2 heures) d'autant plus que le taux d'urée est élevé (60 mmol/L ou plus).

- Les principales méthodes disponibles sont l'hémodialyse intermittente, l'hémodiafiltration continue, la biofiltration (voir les définitions en encart) et la dialyse péritonéale qui est peu utilisée chez l'adulte. Toutes ces méthodes, sauf la dialyse péritonéale, nécessitent un traitement anticoagulant à base d'héparine ou d'HBPM pour éviter la coagulation du sang dans le circuit extra-corporel. S'il existe une contre-indication au traitement anticoagulant, on aura recours à des rinçage itératifs du circuit ou à des techniques particulières d'hémodiafiltration..

POUR EN SAVOIR PLUS...

Annexe 1. Techniques d'épuration extra-rénale

Technique	*Principe*
Hémodialyse	***Le sang est dialysé à travers la membrane de dialyse semi-perméable, contre un bain de dialyse qui circule à contre courant. Il est possible d'ultrafiltrer l'eau (jusqu'à 4 ou 6 litres), le NaCl et les autres petites molécules. Les séances durent en moyenne 4 à 6 h. Les débits de dialysat et du sang du patient sont élevées (plus d'épuration sur une période courte).***
Hémodiafiltration continue	*Au principe de l'hémodialyse en continue est ajouté celui de l'ultrafiltration en continue qui implique une compensation horaire pour éviter une perte de poids trop importante tout en améliorant la qualité de l'épuration. Les débits sont plus lents qu'en hémodialyse conventionnelle, mais compensés par la durée.*
Biofiltration	*C'est le même principe que l'hémodiafiltration continue, mais sur une période courte, avec des débits et des volumes élevés.*
Dialyse péritonéale	*Cette technique utilise le péritoine comme membrane de dialyse. Elle est très peu utilisée en France dans le cadre de l'IRA.*

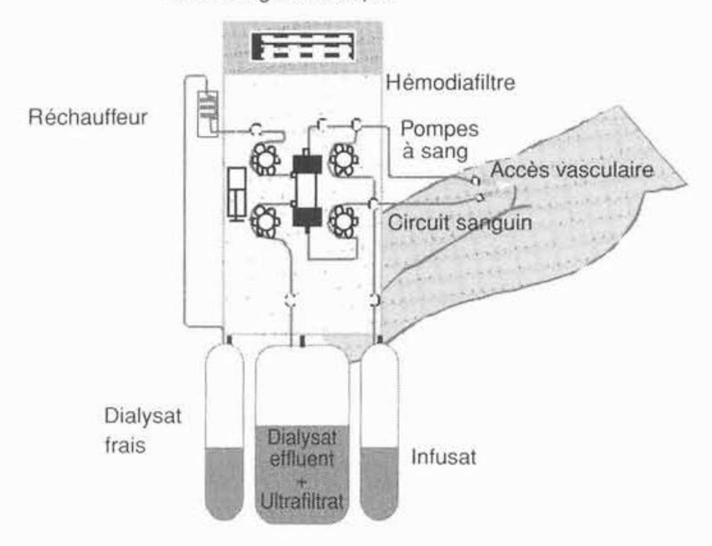


Figure. Technique d'hémodiafiltration continue veino-veineuse

Annexe 2. ***Les points forts à retenir***

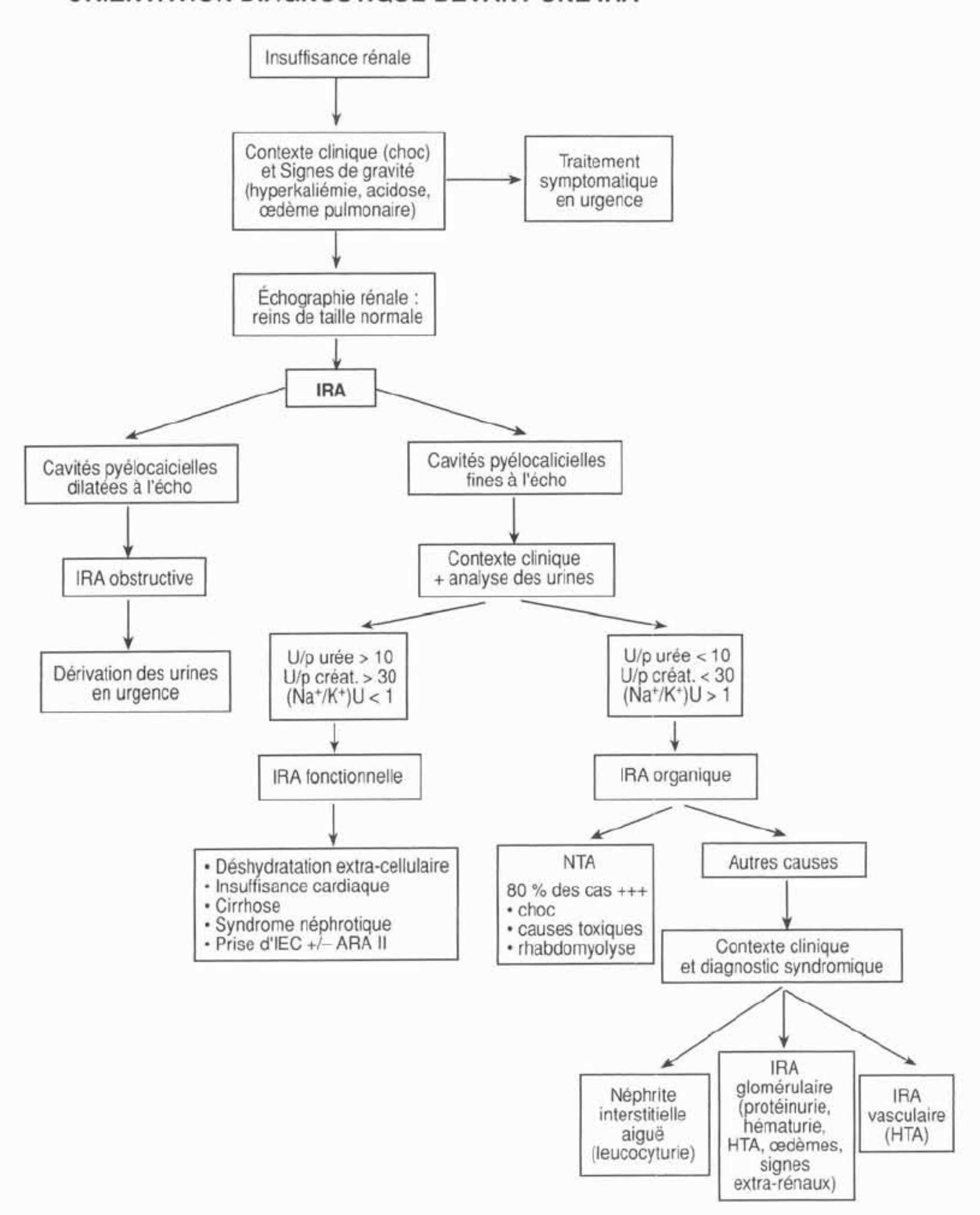
1. *Devant toute IRA, il faut éliminer un obstacle sur les voies excrétrices en pratiquant systématiquement un ASP et une échographie rénale, ainsi qu'une IRA fonctionnelle par l'anamnèse, l'examen clinique et le ionogramme urinaire.*
2. *Il faut systématiquement rechercher des complications qui sont des urgences thérapeutiques et doivent motiver l'hospitalisation voire le transfert*

en réanimation. Ce sont principalement l'hyperkaliémie (faire un ECG systématiquement) et l'OAP, surtout si le patient est anurique, ainsi que l'état de choc.

3. *Il faut connaître certaines règles de prescription :*
   - *penser à éliminer une sténose de l'artère rénale ou une athérosclérose rénale avant de prescrire des IEC ou des ARAII ;*
   - *chez le patient diabétique ou insuffisant rénal chronique, l'injection d'iode doit être motivée et précédée d'une hydratation suffisante (par du soluté salé) ;*
   - *la prescription de médicaments néphrotoxiques doit être adaptée à l'âge, au poids, à la fonction rénale et aux taux résiduels (aminosides), en veillant à maintenir une hydratation correcte du patient.*

FICHE FLASH

ORIENTATION DIAGNOSTIQUE DEVANT UNE IRA



CHAPITRE 15 ➤ **INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE ET MALADIES RÉNALES CHRONIQUES**

Question 253. Module 11

OBJECTIFS

- Connaître l'épidémiologie et les facteurs de risque des maladies rénales chroniques.
- Savoir diagnostiquer une maladie rénale chronique.
- Savoir définir le stade d'une maladie rénale chronique.
- Connaître les facteurs de progression des maladies rénales chroniques.
- Connaître les mesures thérapeutiques permettant de ralentir la progression des maladies rénales chroniques.
- Savoir diagnostiquer les complications des maladies rénales chroniques et connaître le principe de leur traitement préventif et curatif.
- Connaître et savoir expliquer les modalités des traitements de suppléance de l'insuffisance rénale terminale.

I. DÉFINITION

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est définie par la diminution progressive et irréversible du débit de filtration glomérulaire (DFG). Elle résulte en règle de l'évolution d'une maladie rénale chronique (MRC).

Conformément à un consensus international, les MRC sont définies par l'existence :

- d'une anomalie rénale fonctionnelle ou structurelle évoluant depuis plus de 3 mois (il peut s'agir d'une anomalie morphologique à condition qu'elle soit « cliniquement significative », d'une anomalie histologique ou encore d'une anomalie dans la composition du sang ou de l'urine secondaire à une atteinte rénale) ;
- et/ou d'un débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 60 mL/min /1,73 m^2 depuis plus de 3 mois.

Elles peuvent aboutir à l'insuffisance rénale terminale (IRT) qui nécessite le recours à l'épuration extra-rénale (hémodialyse ou dialyse péritonéale) et/ou à la transplantation rénale.

II. ÉPIDÉMIOLOGIE. POPULATIONS EXPOSÉES

La prévalence des maladies rénales chroniques est mal connue en France. Aux États-Unis, elle est estimée à 11 % de la population générale, et l'on estime que 4,7 % de la population a un DFG inférieur à 60 mL/min/1,73 m^2.

- L'insuffisance rénale terminale :
  - a une incidence qui est en constante augmentation et qui est actuellement d'environ 120 par million d'habitants et par an en France, et de 300 par million d'habitants et par an aux États-Unis et au Japon ;
  - est 2 à 3 fois plus fréquente chez l'homme que chez la femme ;
  - l'âge moyen des nouveaux patients débutant la dialyse ne cesse d'augmenter (55 ans en 1987, 61 ans en 1998) ;
  - les principales causes d'IRT sont :
    - néphropathies vasculaires (environ 20 à 25 %),
    - néphropathies diabétiques (environ 20 à 25 %, essentiellement diabète type 2),
    - glomérulonéphrites chroniques (environ 20 %),
    - néphropathies interstitielles chroniques (environ 10 %),
    - néphropathies héréditaires (environ 10 %, essentiellement polykystose rénale autosomique dominante),
    - néphropathies d'origine indéterminée (plus de 10 %) ;
  - l'incidence de l'IRT augmente d'environ 5 % par an, avant tout du fait d'une augmentation de l'incidence des néphropathies vasculaires et diabétiques.
- Le risque de développer une insuffisance rénale chronique est élevé chez certains individus :
  - hypertendus ;
  - diabétiques ;
  - âgés ;
  - ayant des infections urinaires récidivantes, des lithiases urinaires récidivantes ou un obstacle sur les voies excrétrices ;
  - ayant une diminution (congénitale ou acquise) de leur capital néphronique ;
  - exposés à des substances néphrotoxiques (médicaments ou toxiques) ;
  - ayant des antécédents familiaux de maladie rénale ;
  - ayant une maladie auto-immune ;
  - ayant des infections systémiques.

III. DIAGNOSTIC D'UNE MALADIE RÉNALE CHRONIQUE

La démarche diagnostique comprend 6 étapes :

- Affirmer la maladie rénale chronique.
- Préciser son stade et son rythme évolutif.
- Faire le diagnostic étiologique.
- Identifier les facteurs de progression.
- Rechercher le retentissement, si le DFG est inférieur à 60 mL/min/1,73 m^2.
- Rechercher les facteurs de risque cardio-vasculaires.

A. Première étape : affirmer la maladie rénale chronique

- Pour savoir s'il existe une maladie rénale, il faut, dans tous les cas :
  1. Connaître le DFG
  2. Savoir s'il existe une protéinurie (ou une albuminurie)
  3. Savoir s'il existe une anomalie du sédiment urinaire (hématurie ou leucocyturie)
  4. Savoir s'il existe une anomalie morphologique des reins ou des voies excrétrices

Dans quelques cas très particuliers (certaines tubulopathies), le diagnostique de MRC repose sur l'existence d'anomalies ioniques sanguines.

Le DFG peut être mesuré (mesure de la clairance de traceurs exogènes qui sont filtrés par le glomérule, mais qui ne sont ni réabsorbés, ni sécrétés dans le tubule rénal : inuline, EDTA marquée par un traceur radioactif type Cr^{51}, iothalamate ou iohexol), mais il est le plus souvent estimé à partir de quelques paramètres simples que sont la créatinine sérique, l'âge et éventuellement le poids et la taille. On utilise avant tout 2 formules pour estimer le DFG :

- La formule de Cockcroft et Gault :

> $DFG_{ml/mn} = k \times [(140 - âge_{années}) \times Poids_{kg}]/Créatininémie_{\mu mol/L}$
> avec k = 1,23 chez l'homme et 1,04 chez la femme
> Le résultat doit ensuite être rapporté à la surface corporelle pour normaliser le DFG par 1,73 m^2 :
> Surface corporelle = $\sqrt{}$ Poids (kg) x Taille (m)/ 3 600)

- La formule MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease Study*) simplifiée, qui donne d'emblée un résultat normalisé pour la surface corporelle, mais demande l'utilisation d'un moyen de calcul électronique :
  - DFG mL/min/1,73 m^2 = 186,3 x [Créatininémie (µmol/L/L) x $0,885]^{-1.154}$ x $âge^{-0,203}$ x (0,742 si femme).
- Quelles que soient leurs limites, ces formules sont toujours plus pertinentes que la créatininémie utilisée seule. Il n'y a pas d'indication à la mesure de la clairance de la créatinine à partir du recueil des urines des 24 heures.
- Les principales indications de la mesure du DFG par une technique de référence (inuline, iohexol, EDTA-Cr^{51}) sont :
  - âge, taille ou index de masse corporelle extrêmes ;
  - myopathie, paraplégie, quadriplégie.

B. Le caractère chronique de la maladie rénale est évoqué sur plusieurs critères

Une maladie rénale chronique est définie comme une maladie évoluant depuis plus de 3 mois. Elle peut être affirmée devant :

- des critères anamnestiques permettent de l'affirmer : antécédent de maladie rénale, dosages anciens de créatininémie élevée ;

- des critères morphologiques : diminution de la taille des reins (grand axe ≤ 10 cm à l'échographie ou ≤ 3 vertèbres sur un cliché d'abdomen sans préparation) ;
- des critères biologiques présents en cas d'IRC évoluée :
  - anémie normochrome normocytaire arégénérative (secondaire au défaut de production d'érythropoïétine par le tissu rénal normal),
  - hypocalcémie (carence en vitamine D active (1-25-dihydroxycholécalciférol) par défaut d'hydroxylation rénale en position 1α).

Mais ces critères peuvent être pris en défaut et ils ne sont pas utilisables en cas d'insuffisance rénale modérée.

Il faut notamment connaître les exceptions qui sont résumées dans le tableau 1.

Tableau 1. Particularités diagnostiques

IRC sans diminution de taille des reins	• Diabète • Amylose • Hydronéphrose bilatérale • Polykystose rénale autosomique dominante
IRC sans hypocalcémie	• Myélome, métastase osseuse • IRC + cause d'hypercalcémie surajoutée

B. Deuxième étape : préciser le stade de la MRC

Il repose sur la mesure ou l'estimation du DFG (cf. tableau 2) qui permet de définir 5 stades de MRC (d'après un consensus international).

Tableau 2. Stades des MRC

Stade	Description	DFG (ml/min/1,73 m²)
1	Maladie rénale chronique* avec fonction rénale normale	≥ 90
2	Insuffisance rénale légère	60 - 90
3	Insuffisance rénale modérée	30 - 59
4	Insuffisance rénale sévère	15 - 29
5	Insuffisance rénale ultime	< 15 ou traitement de suppléance*

PRÉSENCE D'ANOMALIES URINAIRES

En cas de malade dialysé, on parle de stade 5D. En cas de malade transplanté rénal, le stade est suivi de la lettre T.

L'intérêt de cette classification en stades est qu'à chaque stade correspond une prise en charge spécifique (tableau 3).

Tableau 3.

Stade	Conduite à tenir
1	Diagnostic étiologique et traitement Évaluer et traiter les facteurs de risque de progression Éviction des substances néphrotoxiques
2	Estimer et ralentir la progression Prise en charge des facteurs de risque cardio-vasculaires Prise en charge des comorbidités
3	Diagnostic, prévention et traitement des complications Préservation du capital veineux Vaccination contre l'hépatite B
4	Préparation au traitement de suppléance
5	Mise en route du traitement de suppléance, quand nécessaire

C. Troisième étape : faire le diagnostic étiologique

- Le diagnostic étiologique est d'autant plus facile que la MRC est moins évoluée. Aux stades évolués d'atrophie rénale, les lésions touchent toutes les structures, empêchant souvent le diagnostic causal.
- La démarche doit être la même que celle adoptée pour l'insuffisance rénale aiguë. Quelques éléments simples permettent une orientation étiologique :
  - anamnèse et examen clinique ;
  - échographie rénale ;
  - protéinurie :
    - quantifiée sur un recueil d'urine des 24 h, ou avec le rapport protéine/créatinine urinaire sur un échantillon d'urine,
    - composition : électrophorèse ;
  - sédiment urinaire.

LES QUESTIONS À FORMULER POUR RECHERCHER UNE CAUSE À LA MRC

1. Y a-t-il un obstacle chronique ?

   Toutes les causes d'obstacle chronique négligé peuvent aboutir à une IRC. Plus l'obstacle sera levé tardivement et plus la récupération de la fonction rénale sera incomplète.

   L'examen clinique (notamment les touchers pelviens) et l'échographie des reins et des voies excrétrices doivent être systématiques.
2. La néphropathie chronique est-elle d'origine glomérulaire ?

   L'interrogatoire recherche :
   - contexte de maladie générale pourvoyeuse de glomérulopathie (diabète, maladie dysimmunitaire) ;
   - antécédents de protéinurie (médecine scolaire ou du travail) ou d'hématurie macroscopique.

- Il faudra rechercher un syndrome glomérulaire :
  - une protéinurie généralement > 1 g/24 h ou un rapport albuminurie/créatininurie > 30 mg/mmol ou un rapport protéinurie/créatininurie > 100 mg/mmol. Cette protéinurie étant avant tout faite d'albumine, avec parfois syndrome néphrotique ;
  - une hématurie microscopique avec hématies déformées et cylindres hématiques ;
  - l'HTA et la rétention hydrosodée sont particulièrement fréquentes ;

3. La néphropathie chronique est-elle d'origine interstitielle ?

- L'interrogatoire recherche :
  - des antécédents urologiques, notamment d'infections urinaires hautes ;
  - la prise de médicaments néphrotoxiques, en particulier d'antalgiques ou l'exposition à des toxiques.
- Il faudra rechercher un syndrome de néphropathie interstitielle :
  - une protéinurie généralement < 1 g/24 h ou un rapport protéinurie/créatininurie < 100 mg/mmol de type tubulaire (sans albuminurie) ;
  - une leucocyturie sans germes ;
  - une acidose hyperchlorémique avec trou anionique normal ;
  - l'HTA et la rétention hydrosodée sont plus tardives.

Tableau 4. Principales causes de NIC

Infections urinaires hautes	Favorisées par une malformation urologique ou des lithiases
Causes toxiques	Analgésiques, AINS, plomb, lithium
Anomalies métaboliques	Hypokaliémie chronique, goutte, oxalose, cystinose Maladies kystiques héréditaires, néphronophtise

4. La néphropathie chronique est-elle d'origine vasculaire ?

- L'interrogatoire recherche :
  - l'ancienneté et la qualité du contrôle de l'HTA ;
  - des facteurs de risque vasculaire (tabagisme, diabète, hypercholestérolémie, antécédents familiaux, etc.) ;
  - des antécédents cardio-vasculaires (accident vasculaire cérébral, coronaropathie, artérite) ;
  - la dégradation de la fonction rénale sous inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II.
- L'examen clinique recherche :
  - abolition de pouls, souffles sur les trajets vasculaires ;
  - anomalies vasculaires au fond d'œil.
- Les examens complémentaires comportent :
  - une échographie Doppler des artères rénales à la recherche de signes directs et indirects de sténoses des artères rénales, avec mesure des index de résistance vasculaire intrarénale ;

- l'évaluation du retentissement de l'HTA (hypertrophie ventriculaire gauche à l'ECG et surtout à l'échographie cardiaque).

  Les néphropathies vasculaires associent à des degrés divers, sténoses des artères rénales, néphrangiosclérose et emboles de cristaux de cholestérol.

5. La néphropathie chronique est-elle héréditaire ?

- Les antécédents familiaux de néphropathie doivent être systématiquement recherchés.
- Les deux étiologies les plus fréquentes sont alors :
  - surtout la polykystose rénale autosomique dominante ;
  - et le syndrome d'Alport.

D. Quatrième étape : évaluer et prendre en charge les facteurs de progression

En dehors du traitement étiologique de la maladie rénale chronique, notamment le contrôle optimal de l'équilibre glycémique, chez les sujets diabétiques, les interventions que l'on propose actuellement pour ralentir au maximum la progression des maladies rénales chroniques sont :

- le contrôle parfait de la pression artérielle inférieure à 130/80 mmHg, et plus basse si possible ;
- la diminution de la protéinurie au maximum, avec une cible inférieure à 0,5 g/j ;
- l'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou de bloqueurs des récepteurs de type 1 de l'angiotensine II ;
- la prévention des épisodes d'insuffisance rénale aiguë ;
- accessoirement la restriction protidique.

1. LE CONTRÔLE DE LA PRESSION ARTÉRIELLE ET DE LA PROTÉINURIE

Un contrôle strict de la pression artérielle permet de ralentir très efficacement la progression des maladies rénales et de diminuer le risque de complication cardio-vasculaire. **La pression artérielle doit être inférieure à 130/80 mm Hg chez tous les patients ayant une maladie rénale chronique.**

Une restriction sodée à 100 mmol/j (6 g/j) permet une amélioration du contrôle de la pression artérielle chez les patients ayant une MRC.

■ Le blocage du système rénine-angiotensine (SRA)

L'utilisation d'IEC (inhibiteur de l'enzyme de conversion) ou d'antagoniste du récepteur AT1 de l'angiotensine II (ARA2) permettant de ralentir la progression des MRC, ces médicaments doivent être utilisés en première intention. Les bloqueurs du système rénine-angiotensine ont pour propriété non seulement de faire baisser la pression artérielle mais également de diminuer le débit de protéinurie et ainsi de ralentir la progression de l'insuffisance rénale.

Chez les patients protéinuriques, les doses de bloqueur du système rénine-angiotensine doivent être adaptées non seulement en fonction du contrôle tensionnel mais également de façon à obtenir une réduction maximale du débit de protéinurie et de la progression de la maladie rénale. **Il est donc recommandé de traiter les patients ayant une maladie rénale chronique protéinurique (> 0,5 g/24 h) par un bloqueur du système rénine-angiotensine, même s'ils ne sont pas hypertendus.**

La mise en route d'un traitement par bloqueur du système rénine-angiotensine expose aux risques :

- d'hypotension à l'introduction du traitement ou lors de l'augmentation des doses ;
- d'insuffisance rénale aiguë ;
- d'hyperkaliémie.

■ En pratique, il est recommandé de prescrire en première intention

- Un ARA2 pour les patients diabétiques de type 2.
- Un IEC pour les autres patients.

■ Utilisation des bloqueurs du SRA

Débuter par une posologie basse, puis d'augmenter progressivement par paliers d'au moins 4 semaines, d'autant plus que le patient est âgé et la fonction rénale altérée. L'augmentation des doses se fait jusqu'à atteinte des cibles thérapeutiques.

- Le dosage de la créatininémie et de la kaliémie doit être fait avant la prescription, et après 7 à 15 jours de traitement initial et après chaque modification de la posologie du fait du risque de baisse (fonctionnelle) de la fonction rénale sous antagoniste du système rénine-angiotensine :
  - en cas d'augmentation de la créatininémie de plus de 30 %, arrêter temporairement les IEC, qui pourront être réintroduits progressivement après avoir écarté une sténose d'artère rénale ;
  - l'arrêt temporaire du traitement est envisagé pour une hyperkaliémie supérieure à 6 mmol/L. Pour une kaliémie comprise entre 5 et 6 mmol/L, un écart diététique est recherché puis un traitement diurétique hypokaliémiant (thiazidique ou diurétique de l'anse) est conseillé.
- À posologie stable, une surveillance clinique et biologique d'un traitement par IEC ou ARA2 est conseillée à la fin du premier mois, comprenant notamment la mesure de la pression artérielle, le dosage de la protéinurie des 24 heures, de la kaliémie et de la créatininémie.

■ Stratégie thérapeutique en fonction de l'atteinte ou non des cibles

- **Les cibles thérapeutiques sont atteintes :** poursuite du traitement et de la surveillance. En cas d'effets secondaires spécifiques des IEC, notamment une toux gênante, remplacer l'IEC par un ARA2.
- **Si PA > 130/80 mmHg :** vérifier l'observance du traitement et de la restriction sodée. Au besoin, un diurétique thiazidique ou de l'anse en fonction de la sévérité de l'insuffisance rénale peut être prescrit en complément des IEC. En cas d'échec, associer une autre classe thérapeutique (bêtabloquant ou calcium-bloqueur) et demander un avis spécialisé néphrologique.
- **Si protéinurie > 0,5 g/j ou 50 mg/mmol de créatinine :** augmenter progressivement la posologie de l'antagoniste du système rénine-angiotensine prescrit (jusqu'à la dose maximale autorisée par l'AMM) à condition d'une bonne tolérance clinique et biologique. En cas de persistance d'une protéinurie élevée (> 0,5 g/j), il est possible d'associer un IEC à un ARA2.

La place de l'association IEC-ARA2 est encore discutée, et relève d'un avis néphrologique.

2. LA PRÉVENTION DES ÉPISODES D'INSUFFISANCE RÉNALE AIGUË

Devant toute IRC d'aggravation brutale, il faut rechercher un facteur aggravant surajouté. Les principaux facteurs aggravants sont résumés dans le tableau 4.

Tableau 5. Facteurs aigus aggravant une IRC

Facteur	Causes	Caractéristiques
Déshydratation extra-cellulaire	• Diurétiques • Troubles digestifs	Réversibilité après apport de sel et d'eau
Médicaments à effets hémodynamiques	• AINS • IEC ++ • ARA 2	• Hypovolémie associée ++ • Sténose des artères rénales, ou lésions vasculaires graves • Réversibilité à l'arrêt
Obstacle	Toutes les causes d'obstacle	Réversibilité après lever d'obstacle
Produits toxiques	Produits de contraste iodés	• Nécessité d'une hydratation ++ • Peser les indications
	Médicaments néphrotoxiques	• Respecter les règles de prescription (cf. question 181, chapitre 21)
Pathologie surajoutée	• Pyélonéphrite aiguë • Néphropathie vasculaire surajoutée	Réversibilité après traitement spécifique

3. LA RESTRICTION PROTIDIQUE

L'analyse des études cliniques disponibles **suggère** qu'une restriction protéique modérée permet de ralentir la progression de l'insuffisance rénale. On a donc **tendance** à recommander un apport protéique d'environ 0,8 à 1 g/kg/jour chez les patients dont le DFG est inférieur à 60 ml/min. Cette restriction protéique doit s'accompagner d'un apport calorique suffisant (30 à 35 kcal/kg/jour). Pour que les patients suivent un tel régime, il est nécessaire qu'ils aient une prise en charge diététique initiale mais également un suivi diététique régulier. Il est indispensable de surveiller régulièrement l'état nutritionnel de ces patients.

E. Rechercher les facteurs de risque cardio-vasculaires associés

Les patients insuffisants rénaux chroniques sont des patients à **très haut risque cardio-vasculaire.** Ainsi, le risque de mortalité cardio-vasculaire d'un patient atteint de MRC est bien supérieur au risque d'insuffisance rénale terminale. **IL EST DONC FONDAMENTAL DE PRENDRE EN CHARGE TRÈS SCRUPULEUSEMENT L'ENSEMBLE DES FACTEURS DE RISQUES CARDIO-VASCULAIRES CHEZ LES PATIENTS AYANT UNE MALADIE RÉNALE CHRONIQUE et notamment l'hypertension artérielle, les dyslipidémies, le diabète, le tabagisme, l'inactivité physique, l'obésité.**

IV. COMPLICATIONS DE L'IRC ET PRISE EN CHARGE

Les reins ont trois types de fonctions :

- élimination de toxines, notamment de toxines dérivées du catabolisme azoté ;
- homéostasie (régulation du bilan hydroélectrolytique et de l'équilibre acide-base) ;
- fonction endocrine avec synthèse de rénine, d'érythropoïétine et de vitamine D active.

D'une manière générale, en dehors d'une rétention d'urée et de créatinine, ces fonctions sont assurées tant que le DFG est supérieur ou égal à 60 ml/min/1,73 m^2. Avec la progression de l'IRC, les différentes fonctions s'altèrent et apparaissent :

- une hypertension artérielle et des troubles cardio-vasculaires ;
- des troubles du métabolisme phosphocalcique ;
- une acidose métabolique ;
- une dénutrition ;
- une anémie ;
- une hyperkaliémie ;
- d'autres complications sont possibles, mais elles sont tardives et ne se voient que chez des patients pour qui le traitement de suppléance est débuté trop tard ou inefficace.

A. Les conséquences cardio-vasculaires de l'IRC

1. HYPERTENSION ARTÉRIELLE

- Elle est précoce, précédant souvent l'insuffisance rénale surtout au cours des néphropathies glomérulaires et vasculaires et de la polykystose.
- Elle est un des facteurs majeurs de progression de l'IRC.
- Elle est essentiellement volo-dépendante, justifiant le régime pauvre en sel et l'utilisation des diurétiques de l'anse dans l'HTA de l'IRC.

2. LÉSIONS ARTÉRIELLES ACCÉLÉRÉES : ATHÉROSCLÉROSE ET ARTÉRIOSCLÉROSE

Différents facteurs contribuent au développement de ces lésions chez les patients IRC :

- les facteurs de risque vasculaire communs : hypertension artérielle, dyslipidémie précoce, tabagisme, diabète, âge ;
- les facteurs spécifiques à l'IRC : troubles du métabolisme phospho-calcique (médiacalcose), hyperhomocystéinémie, anémie, insulino-résistance, toxines urémiques.

Le risque vasculaire des IRC est beaucoup plus élevé que dans la population générale. Plus de 50 % des décès sont liés à un accident vasculaire au sens large :

- cardiopathie ischémique (infarctus du myocarde 3 fois plus fréquent que dans la population générale) ;
- accident vasculaire cérébral ;
- artériopathie des membres inférieurs...

3. ATTEINTE CARDIAQUE

Les atteintes cardiaques sont :

- l'hypertrophie ventriculaire gauche secondaire essentiellement à l'HTA et à l'anémie ;
- les calcifications valvulaires et coronariennes ;
- une cardiopathie urémique d'étiologie plurifactorielle (ischémie, toxines urémiques...) ;
- la péricardite urémique qui ne devrait plus être observée.

B. Les troubles du métabolisme phosphocalcique et osseux

- Les troubles du métabolisme phospho-calcique et osseux sont caractérisés par :
  - une hyperparathyroïdie, précoce ;
  - un déficit en vitamine D active secondaire à la diminution de l'activité 1-αhydroxylase rénale ;
  - une hypocalcémie, tardive ;
  - une hyperphosphatémie, tardive, liée à la diminution de l'excrétion rénale des phosphates ;
  - l'acidose métabolique aggrave les lésions osseuses.
- Deux types de lésions osseuses peuvent s'associer à des degrés divers pour constituer l'ostéodystrophie rénale :
  - l'ostéomalacie (diminution de la formation osseuse) secondaire au déficit en vitamine D :
    - signes cliniques : douleurs osseuses,
    - signes radiologiques : déminéralisation, stries de Looser-Milkman,
    - signes biologiques : diminution de la concentration de la 1,25$(OH)_2$-vitamine D_3 ;
  - l'ostéite fibreuse (destruction osseuse accélérée) secondaire à l'hyperparathyroïdie :
    - signes cliniques : douleurs osseuses, fractures pathologiques,
    - signes radiologiques : résorption des extrémités osseuses (phalanges et clavicules), lacunes au niveau des phalanges des doigts, déminéralisation,
    - signes biologiques : concentration de PTH à plus de 3 fois la normale.

■ Prévention et traitement des troubles phospho-calciques

- Leur prévention nécessite :
  - des apports calciques suffisants de l'ordre d'1 g/jour en calcium élément ;
  - une restriction des apports alimentaires en phosphore (régime hypoprotidique) ;
  - des complexants du phosphore à base de carbonate de calcium (Eucalcic®, Orocal®, Calcidia®...) ou sans calcium type Renagel®. Les gels d'aluminium ne doivent plus être utilisés (toxicité neurologique et osseuse) ;
  - des apports en 1-αOH-vitamine D_3 (Un-Alfa®) ou 1,25-$(OH)_2$-vitamine D3 (Rocaltrol®) en l'absence d'hyperphosphorémie.

- Les objectifs de traitement sont :
  - une calcémie normale ;
  - une phosphorémie inférieure à 1,5 mmol/L ;
  - une PTH inférieure à 3 fois la normale.
    - Exceptionnellement, la parathyroïdectomie est nécessaire avant le stade terminal en cas d'hyperparathyroïdie secondaire échappant au traitement médical.

C. Les troubles de l'équilibre acide-base

- Une acidose métabolique survient relativement précocement au cours de l'IRC en raison d'un défaut d'élimination de la charge acide.

  Elle est en règle modérée (sauf lors de certaines tubulopathies), avec :
  - diminution des bicarbonates ;
  - augmentation faible du trou anionique ;
  - pH conservé jusqu'à un stade évolué des MRC.
- Cette acidose métabolique chronique a pour conséquences :
  - un catabolisme protéique musculaire excessif ;
  - une aggravation des lésions d'ostéodystrophie rénale ;
  - aggrave le risque d'hyperkaliémie.

■ Prévention et traitement

- La correction de l'acidose métabolique :
  - a pour objectif une bicarbonatémie supérieure à 22 mmol/L ;
  - nécessite l'utilisation d'alcalinisants type bicarbonate de sodium (ex. : gélules de $NaHCO_3$ à 0,5 ou 1 gramme) ou eau de Vichy (0,5 à 1l/j, risque de fluorose sur le long terme).

D. Les conséquences métaboliques, endocriniennes et nutritionnelles de l'IRC

1. L'HYPERURICÉMIE

L'hyperuricémie est très fréquente au cours de l'IRC mais la plupart des patients hyperuricémiques restent asymptomatiques et ne doivent pas être traités.

Parfois, elle peut entraîner des crises de goutte et doit alors être traitée.

2. L'HYPERLIPIDÉMIE

Deux profils d'hyperlipidémie peuvent être observés :
- une hypertriglycéridémie associée à une diminution du HDL-cholestérol ;
- une hypercholestérolémie souvent majeure en cas de pathologie glomérulaire.

3. LES MODIFICATIONS DES HORMONES SEXUELLES

- Chez l'homme : impuissance, fertilité diminuée.
- Chez la femme : aménorrhée, fertilité diminuée, risque maternel et fœtal important en cas de grossesse.

4. LA DÉNUTRITION PROTÉINO-ÉNERGÉTIQUE

La dénutrition protéino-énergétique est fréquente chez l'IRC avec :

- une réduction spontanée des apports alimentaires proportionnelle au degré de l'IRC ;
- une augmentation du catabolisme protéique, en particulier du fait de l'acidose ;
- une diminution des synthèses protéiques, liée à la résistance périphérique à l'action anabolisante de l'insuline.

De nombreux patients arrivent dénutris au stade terminal. Or, les marqueurs nutritionnels (albumine, préalbumine...) sont des facteurs prédictifs majeurs de mortalité chez ces patients. La prise en charge diététique est donc indispensable.

E. Les conséquences hématologiques de l'IRC

1. ANÉMIE NORMOCHROME NORMOCYTAIRE ARÉGÉNÉRATIVE

Le défaut de synthèse rénale d'érythropoïétine entraîne une anémie dès que le DFG est < 60 ml/min/1,73 m^2. Cette anémie est normochrome, normocytaire, arégénérative.

- Les conséquences de l'anémie sont :
  - l'asthénie, l'incapacité à faire des efforts, la baisse de la libido ;
  - parfois un angor fonctionnel ;
  - l'augmentation du débit cardiaque avec hypertrophie ventriculaire gauche (HVG). Ce dernier paramètre est un facteur de morbidité et de mortalité ++.
- TRAITEMENT :
  - doit être envisagé dès que l'hémoglobinémie est ≤ 11 g/dl de façon stable, en fonction du contexte (âge, activité physique et sociale, comorbidités) ;
  - nécessite de prévenir et de corriger une carence martiale (apports en fer *per os*, ou par voie intraveineuse) ;
  - repose sur l'administration d'érythropoïétine recombinante (époïétine β) ou d'un agent dérivé de l'érythropoïétine mais dont la structure a été un peu modifiée de façon à en augmenter la durée de vie (darbépoïétine) par voie sous-cutanée. L'EPO est administrée à raison d'une à 2 injections par semaine voire par 15 j ;
  - a pour objectif l'obtention d'une hémoglobinémie de 11 à 13 g/dl.

L'indication des transfusions est rare et doit être limitée aux situations urgentes, en particulier chez les patients pouvant être transplantés (recherche systématique d'anticorps anti-HLA après transfusion).

2. TROUBLES DE L'HÉMOSTASE PRIMAIRE

Les hémorragies sont plus fréquentes au cours de l'IRC avancée (saignements digestifs occultes, règles prolongées). Seule l'hémostase primaire est anormale avec TS allongé, du fait d'un défaut d'agrégation plaquettaire et d'une baisse de l'hématocrite.

3. LE DÉFICIT IMMUNITAIRE

Modéré mais indiscutable, il se caractérise notamment par une réponse atténuée aux vaccinations. Ceci justifie la réalisation **précoce** de la vaccination contre l'hépatite B chez tous les patients ayant une IRC évolutive.

F. Les troubles hydro-électrolytiques

Les troubles du bilan du sel, de l'eau, et du potassium sont en général tardifs car les néphrons restants sont capables d'augmenter leur travail d'excrétion.

1. LE BILAN DE L'EAU ET DU SEL

- Une rétention hydrosodée contribuant à l'HTA est présente dès les stades précoces de l'IRC, mais cette rétention reste très modérée jusqu'au stade pré-terminal.
- Il existe une diminution de la capacité des reins à adapter le bilan hydrosodé de façon à compenser une déplétion ou une surcharge hydrosodées.
- Il existe un défaut de concentration des urines responsable de polyurie (mictions nocturnes).
- Prévention : il faut éviter dans la plupart des néphropathies :
  - des apports sodés excessifs (supérieurs à 6 g NaCl/jour), sauf dans les néphropathies avec perte de sel (Néphropathie Interstitielle Chronique) ;
  - des apports hydriques excessifs source d'hyperhydratation intracellulaire (hyponatrémie).

2. LE BILAN DU POTASSIUM

- L'hyperkaliémie est favorisée par :
  - l'acidose métabolique ;
  - la prise de médicaments « hyperkaliémiants » : inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II, AINS, diurétiques épargneurs de potassium (contre-indiqués) ;
  - des apports excessifs.
- Elle est donc très fréquente dès le stade 4, car beaucoup de patients ayant une MRC sont traités par bloqueur du système rénine angiotensine.
- Sa prévention repose sur :
  - la limitation des apports en potassium parfois difficile à concilier avec la restriction des apports protéiques ;
  - la correction de l'acidose métabolique (voir plus haut) ;
  - la prise de résines échangeuses d'ions, Kayexalate® (échange le sodium contre du potassium dans la lumière digestive) ou Calcium Sorbistérit® (échange le calcium contre du potassium).

    Elle ne doit habituellement pas faire remettre en cause le bien fondé des traitements par bloqueur du système rénine angiotensine.

Le traitement d'urgence de l'hyperkaliémie est détaillé dans le chapitre 3.

G. Les autres conséquences de l'IRC évoluée

- Les conséquences digestives :
  - l'existence de nausées, voire de vomissements reflète une intoxication urémique importante et doit faire envisager rapidement le début d'un traitement de suppléance ;
  - gastrite et ulcère majorent l'anémie secondaire à l'IRC et doivent être recherchés en cas de symptomatologie fonctionnelle ou de carence martiale. Les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent être utilisés sans adaptation posologique.
- Les conséquences neurologiques :
  - les polynévrites urémiques ne devraient plus être observées. Elles évoluent favorablement avec un traitement de suppléance adapté ;
  - les crampes sont fréquentes. Elles peuvent être liées à des problèmes d'hydratation, ou à des anomalies électrolytiques :
    - dyskaliémies à éliminer en premier,
    - hypocalcémie,
    - hypomagnésémie ;
  - l'encéphalopathie urémique survient en cas d'IRC majeure. Elle ne devrait absolument plus exister. Elle est régressive avec la dialyse ;
  - l'encéphalopathie hypertensive est en règle régressive avec le contrôle tensionnel.

V. LE TRAITEMENT DE SUPPLÉANCE DE LA FONCTION RÉNALE

A. Les techniques de suppléance de la fonction rénale

Trois types de traitement permettent d'assurer la suppléance de la fonction rénale :

1. LA TRANSPLANTATION RÉNALE

Lorsqu'elle est possible, il s'agit de la meilleure méthode de suppléance de la fonction rénale par rapport à l'hémodialyse et à la dialyse péritonéale du fait :

- d'une meilleure qualité de vie ;
- d'une morbidité cardio-vasculaire moindre ;
- d'une espérance de vie supérieure ;
- d'un coût de traitement très inférieur après la première année.

Dans la plupart des cas où elle est possible, elle peut être envisagée au stade d'IRC sévère, avant qu'un traitement dialytique ne soit institué. La transplantation rénale fait l'objet d'un chapitre spécifique (cf. question 127, chapitre 25).

2. L'HÉMODIALYSE

■ Généralités

- C'est la technique de dialyse :
  - la plus utilisée en France (> 80 %) ;

  - qui permet les durées de survie dans la technique les plus longues (jusqu'à 20 ans et plus) ;
  - la plus coûteuse.
- Elle peut être réalisée dans différentes structures :
  - centre d'hémodialyse lourd avec présence médicale permanente ;
  - unité de dialyse médicalisée avec présence médicale intermittente ;
  - unité d'autodialyse assistée ou non sans présence médicale ;
  - au domicile par des patients autonomes.
- Son coût varie suivant les structures de 25 000 à 50 000 euros/an environ.

■ Principes

- Deux types d'échanges sont utilisés pour le traitement par l'hémodialyse :
  - des transferts diffusifs selon les gradients de concentration permettent la diffusion des molécules dissoutes, au travers d'une membrane semi-perméable mettant en contact le sang et un bain de dialyse de composition contrôlée ;
  - des transferts convectifs des molécules dissoutes dans le sang sont réalisés par ultrafiltration résultant de l'application d'une pression hydrostatique positive au travers de la même membrane semi-perméable. Ceci permet d'obtenir une soustraction nette de liquide, nécessaire chez les patients anuriques et l'élimination concomitante par convection des substances dissoutes.

■ Réalisation pratique

- Les séances d'hémodialyse sont réalisées en général 3 fois par semaine, et durent chacune 4 à 6 heures. L'hémodialyse nécessite :
  - une circulation extracorporelle ;
  - un système (dialyseur et générateur d'hémodialyse) permettant la réalisation des échanges selon les principes définis ci-dessus ;
  - une installation de traitement de l'eau.
- La circulation extracorporelle nécessite :
  - un abord vasculaire :
    - fistule artério-veineuse de préférence,
    - anse prothétique artério-veineuse,
    - cathéter tunnellisé ou non (pose en urgence) ;
  - une anticoagulation efficace par héparine non fractionnée ou de bas poids moléculaire ;
  - un circuit extracorporel (à usage unique).
- Les échanges sont réalisés dans un dialyseur (jetable) en fibres capillaires le plus souvent, dont le principe est d'offrir une surface d'échange importante pour un volume de sang faible.
- Le générateur d'hémodialyse, matériel lourd, permet :
  - la réalisation et le contrôle de la circulation extracorporelle ;
  - la fabrication du bain de dialyse à partir de l'eau osmosée (voir plus bas) ;
  - le contrôle du débit et du volume d'ultrafiltrat soustrait au patient.

- L'eau osmosée est obtenue à partir de l'eau de ville, par une chaîne de traitement complexe qui permet d'éliminer :
  - bactéries et toxines ;
  - métaux toxiques (aluminium, plomb, etc.) ;
  - calcium et autres ions.

■ Clinique

- L'hémodialyse chronique permet, grâce aux 3 séances hebdomadaires :
  - de contrôler les volumes liquidiens en ramenant le patient à un poids idéal théorique – dit poids sec – correspondant à un état d'hydratation et une pression artérielle normaux ;
  - de soustraire les différentes molécules à élimination urinaire comme l'urée, la créatinine ou d'autres toxiques ;
  - de corriger les différentes anomalies électrolytiques induites par l'IRC terminale (hyperkaliémie, acidose métabolique, hypocalcémie, dysnatrémies).
- Le régime alimentaire des patients hémodialysés comprend :
  - une restriction hydrique de 500 ml + la diurèse résiduelle ;
  - une alimentation peu salée ;
  - des apports protéiques de 1,2 g/kg/jour ;
  - des apports caloriques de 35 kcal/kg/jour.

3. LA DIALYSE PÉRITONÉALE

■ Généralités

- C'est une technique de dialyse :
  - moins utilisée que l'hémodialyse en France (15 % des patients) ;
  - qui permet le traitement à domicile et qui est mieux tolérée au plan hémodynamique que l'hémodialyse ;
  - qui a des performances d'épuration moindres que l'hémodialyse (difficultés techniques chez les patients de fort gabarit) et dont la durée d'utilisation chez un patient est limitée à quelques années (5 ans) du fait de l'altération progressive des propriétés du péritoine ;
  - moins coûteuse que l'hémodialyse.

■ Principes

- La membrane péritonéale permet les échanges en dialyse péritonéale :
  - les transferts diffusifs selon les gradients de concentration transmembranaires permettent la diffusion des molécules dissoutes ;
  - l'ultrafiltration est réalisée avec des solutions de dialyse péritonéale de forte osmolarité (glucose hypertonique) ou à pression colloïde élevée (polymère de glucose). Ceci permet d'obtenir une soustraction nette de liquide, nécessaire chez les patients anuriques.

■ Réalisation pratique

- La dialyse péritonéale nécessite :
  - un cathéter de dialyse péritonéale inséré chirurgicalement, l'extrémité étant dans le cul-de-sac de Douglas, l'autre étant tunnellisée dans un trajet sous cutané latéro-ombilical ;
  - un système de connexion qui permet d'assurer les échanges de façon aseptique ;
  - des poches de dialysat stérile d'un volume d'environ 1,5 à 2,5 litres.
- Les échanges peuvent être réalisés de deux façons :
  - par une technique manuelle permettant 3 à 5 échanges par jour. Une stase de quelques heures (4 en moyenne) permet les échanges diffusifs. Le liquide est ensuite drainé par simple gravité. Le plus souvent 8 à 10 litres d'échanges quotidiens sont nécessaires ;
  - par une technique automatisée, une machine assurant les échanges la nuit.
- Le choix entre les deux techniques dépend :
  - de la nécessité d'assurer un volume d'échange plus important (patients de fort gabarit) ;
  - de la nécessité de libérer le patient pendant la journée (ex. enfants scolarisés).

■ Clinique

- Comme l'hémodialyse, la dialyse péritonéale chronique permet, grâce aux échanges réalisés quotidiennement :
  - de contrôler les volumes liquidiens ;
  - de soustraire les différentes molécules à élimination urinaire ;
  - de corriger les différentes anomalies électrolytiques induites par l'IRC terminale.
- Le régime alimentaire des patients traités par dialyse péritonéale comprend :
  - une restriction hydrique souvent moins sévère qu'en hémodialyse, la diurèse résiduelle étant conservée plus longtemps ;
  - une alimentation peu salée ;
  - des apports protéiques plus importants qu'en hémodialyse, du fait d'une déperdition protéique ;
  - des apports caloriques de 35 kcal/kg/jour.

B. Mise en route du traitement de suppléance

1. INFORMATION DU PATIENT

Les différentes techniques de suppléance de l'IRC, doivent être expliquées au patient au stade d'IRC sévère, en tenant compte des contraintes médicales, c'est-à-dire de celles qui sont effectivement réalisables chez lui (voir plus loin) :

- transplantation rénale ;
- hémodialyse ;
- dialyse péritonéale.

- Les conséquences sociales et psychologiques de l'IRC devront être envisagées :
  - prise en charge à 100 % par la Sécurité sociale ;
  - perspective d'un reclassement professionnel éventuel (travailleurs manuels surtout).

2. PRÉCAUTIONS

- Chez tous les patients, il faut préserver le réseau veineux d'un membre supérieur, de préférence le non dominant, dans la perspective d'un traitement éventuel par l'hémodialyse.
- La vaccination contre l'hépatite B :
  - est nécessaire pour tous les patients IRC susceptibles d'être traités par hémodialyse pour protéger du risque d'hépatite B nosocomial en hémodialyse ;
  - est d'autant plus efficace que l'IRC est moins évoluée et doit donc être effectuée dès le stade d'IRC modérée.

3. DÉBUT DU TRAITEMENT DE SUPPLÉANCE

Comme indiqué tableau 5, le stade d'IRC sévère implique d'envisager le début du traitement de suppléance.

La fistule artério-veineuse doit être créée plusieurs mois avant l'échéance de l'IRC terminale, alors que le cathéter de dialyse péritonéale est posé environ quinze jours avant le début du traitement.

L'inscription sur la liste de transplantation rénale peut être réalisée au stade d'IRC terminale.

Le début de l'utilisation de l'hémodialyse ou de la dialyse péritonéale est ensuite une décision qui dépend de paramètres :

- cliniques :
  - rétention hydrosodée, hypertension artérielle,
  - asthénie,
  - nausées, dénutrition et perte de poids ;
- biologiques :
  - rétention azotée (urée et créatinine) majeure,
  - troubles électrolytiques et acido-basiques incontrôlés.

Il vaut mieux débuter un peu plus tôt un traitement de suppléance, qu'être contraint à instituer un traitement d'urgence devant une complication sévère de l'IRC (ex. œdème aigu du poumon). La gestion optimale du début du traitement de suppléance permet de diminuer la morbidité et la mortalité précoces en dialyse.

FICHE FLASH

I. Définitions de l'IRC

- Diminution progressive et irréversible du DFG.

II. Épidémiologie des MRC

1. Incidence : environ 120/million et par an en France - 3 x plus fréquente chez l'homme.
2. Causes les plus fréquentes : N Vasculaires, diabétiques, glomérulonéphrites.

III. Diagnostic d'une maladie rénale chronique

A DIAGNOSTIC DE L'IRC

- Insuffisance rénale diagnostiquée par calcul du DFG (formule de Cockcroft ++).
- Recherche de signes de néphropathie associés (protéinurie, hématurie...), d'anomalies sur les voies excrétrices (échographie ++).
- Caractère chronique :
  - insuffisance rénale depuis > 3 mois ;
  - taille des reins diminuée ;
  - critères biologiques : anémie normochrome, normocytaire, arégénérative, hypocalcémie.

B. STADES DE LA MRC (CF. TABLEAU 2)

C. DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

1. Rechercher un obstacle.
2. Rechercher un syndrome glomérulaire : maladie générale (diabète, amylose, lupus...) + protéinurie > 1 g/j majoritaire en albumine ± hématurie (Biopsie rénale si possible).
3. Rechercher un syndrome interstitiel : Antécédents urologiques et/ou infectieux, protéinurie < 1 g/24 h, leucocyturie, acidose, absence d'HTA.
4. Rechercher une néphropathie vasculaire : contexte athéromateux, HTA, syndrome urinaire pauvre (écho-doppler des artères rénales ++).
5. Rechercher une néphropathie héréditaire (polykystose, Alport).

D. ÉVALUER ET PRENDRE EN CHARGE LES FACTEURS DE PROGRESSION

1. Facteurs de progression : Protéinurie - HTA.
2. Cibles : protéinurie < 0,5 g/j - PA << 130/80 mmHg.
3. Moyens : blocage du SRA avec IEC (sauf diabète de type 2 = ARA2) – Associé à régime désodé (< 6 g NaCl/j)± diurétiques (de l'anse si insuffisance rénale).
4. Surveillance : clinique (PA) et biologique (créatininémie, Na, K, Cl, HCO_3^-, protéinurie).
5. Autres moyens :
   - restriction protidique modérée (0,8 à 1 g/kg/j) ;
   - éviter les épisodes de néphrotoxicité (PCI, médicaments néphrotoxiques...).

E. RECHERCHER ET PRENDRE EN CHARGE LES FACTEURS DE RCV ASSOCIÉS (++)

- HTA, dyslipidémies, diabète, tabagisme, inactivité physique, obésité...

IV. Complications de l'IRC et prise en charge

A. LES CONSÉQUENCES CARDIO-VASCULAIRES DE L'IRC

1. HTA volodépendante (fréquente ++).

2. Lésions artérielles accélérées : 50 % des décès liés à infarctus du myocarde ++, AVC, ACOMI.
3. Atteinte cardiaque : HVG (HTA, anémie), calcifications valvulaires et coronariennes ; cardiopathie urémique (ischémie, toxines urémiques...) ; péricardite urémique.

B. LES TROUBLES DU MÉTABOLISME P-CA ET OSSEUX

1. hyperparathyroïdie, précoce.
2. hypocalcémie, hyperphosphatémie.
3. acidose métabolique aggravant les lésions osseuses :
   – ostéodystrophie rénale = ostéomalacie (diminution de la formation osseuse 2^{aire} au déficit en vit. D) et ostéite fibreuse (destruction osseuse accélérée 2^{aire} à HPT) ;
   – prévention et traitement : apports calciques, complexants du phosphore, dérivés de la vitamine D en l'absence d'hyperphosphorémie ;
   – objectifs de traitement : calcémie et phosphorémie normales, PTH modérement augmentée.

C. ACIDOSE MÉTABOLIQUE

- Conséquences : catabolisme protéique musculaire excessif ; aggravation des lésions d'ostéodystrophie rénale, risque d'hyperkaliémie.
- Prévention : bicarbonatémie > 22 mmol/L ; (bicarbonate de sodium ou eau de Vichy).

D. LES CONSÉQUENCES MÉTABOLIQUES, ENDOCRINIENNES ET NUTRITIONNELLES

1. Hyperuricémie : Souvent asymptomatique - Si crise de goutte, doit être traitée.
2. Hyperlipidémie.
3. Modifications des hormones sexuelles.
4. Dénutrition protéino-énergétique.

E. LES CONSÉQUENCES HéMATOLOGIQUES DE L'IRC

1. Anémie normochrome normocytaire arégénérative (DFG est < 60 ml/min/1,73 m^2) :
   – traitement : si hémoglobinémie est ≤ 11 g/dl de façon stable ;
   – corriger une carence martiale (apports en fer *per os*, ou par voie IV) ;
   – administration d'érythropoïétine R, voie S/C (1 à 2 injections/sem ou par 15 j) ;
   – objectif : hémoglobinémie 11 à 13 g/dl ;
   – indication des transfusions rare.
2. Troubles de l'hémostase primaire.
3. Déficit immunitaire.

F. LES TROUBLES HYDRO-ÉLECTROLYTIQUES

1. Rétention hydro-sodée (HTA volodépendante) d'où éviter :
   – apports sodés excessifs (supérieurs à 6 g NaCl/jour)
   – apports hydriques excessifs source d'hyperhydratation intracellulaire (hyponatrémie).
2. Risque d'hyperkaliémie favorisée par :
   – acidose métabolique ;
   – prise de médicaments « hyperkaliémiants » : IEC, ARA2, AINS, diurétiques épargneurs de K+ (contre-indiqués) ;
   – des apports excessifs.

G. LES AUTRES CONSÉQUENCES DE L'IRC ÉVOLUÉE

- Digestives : nausées, vomissements, gastrite et ulcère (IPP).
- Neuromusculaires : polynévrites urémiques, crampes, encéphalopathie urémique, encéphalopathie hypertensive.

V. Le traitement de suppléance de la fonction rénale (QS)

A. TECHNIQUES

- Transplantation rénale (préparation du donneur éligible, QS).
- Hémodialyse (création précoce d'un abord vasculaire : fistule artério-veineuse).
- Dialyse péritonéale.

B. MISE EN ROUTE DU TRAITEMENT

- Information (patient et entourage ++), vaccination (anti-HbS).

CHAPITRE 16 ➤ ATTEINTES RÉNALES DU MYÉLOME

Question 166. Module 10

OBJECTIFS

- Diagnostiquer un myélome multiple des os.

En ce qui concerne le rein :

- savoir diagnostiquer une atteinte rénale au cours du myélome ;
- connaître les principales atteintes rénales au cours du myélome ;
- argumenter les principes du traitement et de surveillance des atteintes rénales du myélome.

Le myélome est une affection liée à une prolifération plasmocytaire monoclonale caractérisée par une infiltration plasmocytaire de la moelle osseuse responsable de la synthèse d'une immunoglobuline monoclonale complète ou incomplète. L'atteinte rénale est fréquente au cours du myélome. L'insuffisance rénale (créatinine > 160 µmol/L) est un facteur pronostic majeur.

I. LA TUBULOPATHIE MYÉLOMATEUSE

Dans la classification de Durie et Salmon, le myélome est dit de stade B dès qu'il existe une insuffisance rénale.

La **tubulopathie myélomateuse** est de loin la plus fréquente des complications rénales du myélome. Elle est liée à la précipitation intratubulaire de chaînes légères d'immunoglobuline monoclonale.

A. Signes biocliniques

- Le **diagnostic** de tubulopathie myélomateuse se fait le plus souvent au cours de l'exploration d'une **insuffisance rénale aiguë**, et elle est alors volontiers **révélatrice** du myélome.
- Le tableau néphrologique est caractérisé par :
  - l'existence d'une **insuffisance rénale aiguë** souvent grave ;
  - l'existence d'une **protéinurie**, habituellement de fort débit (supérieure à 2 g/j dans 50 à 60 % des cas), constituée essentiellement de chaînes légères d'immunoglobulines. La présence d'une albuminurie supérieure à un gramme par jour doit faire remettre en cause le diagnostic et rechercher une atteinte glomérulaire associée ;
  - l'absence d'hématurie, d'hypertension artérielle ou d'œdèmes.

- **Les chaînes légères d'immunoglobulines dans les urines ne sont pas détectées par les bandelettes réactives** et la protéinurie doit donc être systématiquement recherchée au laboratoire. À l'inverse, la dissociation entre une protéinurie détectée par le dosage pondéral des protéines urinaires et des bandelettes réactives négatives doit faire évoquer la présence chaînes légères dans les urines.
- Le dosage pondéral de la protéinurie des 24 heures doit être complété par une **électrophorèse des protides urinaires** qui met en évidence un pic étroit dans la zone des globulines et par une immunofixation des protides urinaires qui confirme la présence de chaînes légères monoclonales et permet d'en préciser l'isotype.
- À ce tableau néphrologique s'ajoutent les signes classiques du myélome, qui est presque toujours un myélome à forte masse tumorale (stade III de la classification de Salmon et Durie dans 70 à 80 % des cas), en sachant que la tubulopathie myélomateuse est une complication plus fréquente des myélomes à chaînes légères et des myélomes à IgD.

B. Facteurs favorisant la précipitation des chaînes légères

Chez plus de la moitié des malades atteints de myélome et présentant une insuffisance rénale aiguë, on retrouve un ou plusieurs **facteurs favorisant** la précipitation intratubulaire de chaînes légères. Leur connaissance permet la mise en œuvre de mesures préventives efficaces (tableau 1).

Tableau 1. Facteurs favorisant la précipitation de chaînes légères

• Hypercalcémie.
• Déshydratation extracellulaire, quelle qu'en soit la cause (fièvre, diarrhée, vomissements, traitement diurétique...).
• Infections.
• Prescription de médicaments néphrotoxiques (aminosides) ou de médicaments modifiant l'hémodynamique rénale (anti-inflammatoires non stéroïdiens, inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II).
• Produits de contraste iodés.

C. Histologie rénale

La **biopsie rénale ne doit pas être systématique** chez un patient présentant une insuffisance rénale aiguë alors que l'électrophorèse des protides sériques ou urinaires révèle un pic étroit. Sauf cas très particuliers, elle n'est indiquée que s'il existe une **albuminurie supérieure à 1 g/j** et que la biopsie d'un autre organe n'a pas montré de dépôt amyloïde.

Si elle est faite, la biopsie rénale montre (voir planche couleur) :

- des **cylindres** qui obstruent la lumière des tubes distaux et collecteurs. Ils sont particuliers par leur caractère polychromatophile après coloration au trichrome de Masson, par la présence de traits de fracture dans le corps et par leur association à une réaction giganto-cellulaire de contact ;

– des altérations de l'épithélium tubulaire ;
– souvent une fibrose interstitielle plus ou moins importante.

L'étude de la biopsie rénale en immunofluorescence montre habituellement une fixation exclusive, au niveau des cylindres, de l'anticorps reconnaissant la chaîne légère monoclonale (c'est-à-dire anti-kappa ou anti-lambda).

D. Traitement

- Le traitement de la tubulopathie myélomateuse comporte deux grands volets :
  – d'une part il convient de limiter autant que possible la précipitation des chaînes légères dans les urines ;
  – et d'autre part il faut diminuer la production des chaînes légères, grâce au traitement de la maladie myélomateuse.
- Pour limiter la précipitation de chaînes légères dans les urines, il faut :
  – rétablir une **volémie normale** ;
  – **supprimer tous les facteurs favorisant** (cf. tableau 1) ;
  – assurer le **maintien d'une diurèse abondante** (au moins 3 litres par jour) et **alcaline** (avec un pH urinaire supérieur à 7 sur tout le nycthémère).

Le maintien d'une diurèse abondante permet de diluer les chaînes légères libres présentes dans les urines. L'alcalinisation des urines permet d'augmenter la solubilité de la protéine de Tamm-Horsfall (protéine synthétisée par les cellules de la branche large ascendante de Henle se liant à certaines chaînes légères pour former des cylindres).

- La **chimiothérapie « conventionnelle »** doit être débutée aussi précocement que possible. Aucune chimiothérapie n'a fait la preuve de sa supériorité par rapport à une autre quant au pronostic rénal ou vital :
  – l'association classique melphalan-prednisone nécessite d'adapter les doses de melphalan à la fonction rénale ;
  – la polychimiothérapie, type VAD [vincristine - adriamycine - dexaméthasone] induit des rémissions plus précoces (pas adaptation des doses à la fonction rénale) ;
  – l'utilisation des traitements lourds incluant l'autogreffe de cellule souches hématopoiétiques est en cours d'évaluation chez les patients en insuffisance rénale.
- L'intérêt des échanges plasmatiques reste discuté. Leur justification théorique est de diminuer rapidement le taux d'immunoglobuline monoclonale circulante et donc l'élimination de chaînes légères dans les urines, mais son efficacité clinique est en cours d'évaluation.
- Au traitement de la tubulopathie myélomateuse s'ajoute le traitement symptomatique de l'insuffisance rénale aiguë. Si nécessaire, le recours à la dialyse (hémodialyse ou dialyse péritonéale) est indiqué chez ces patients, sauf chez ceux dont le myélome est réfractaire aux chimiothérapies et qui ont une espérance de vie très courte.

E. Évolution - Pronostic

Le pronostic des patients atteints de myélome avec une insuffisance rénale grave s'est nettement amélioré au cours des dernières années même si l'insuffisance rénale contribue à diminuer l'espérance de vie. La masse tumorale et la réponse à la chimiothérapie sont les deux facteurs pronostiques essentiels.

Pour ce qui est du **pronostic rénal**, une amélioration importante de la fonction rénale est observée **dans 50 % des cas** environ, en sachant que cette amélioration peut être lente, retardée de plusieurs mois. Les facteurs cliniques ou biologiques habituels ne permettent pas de prédire de façon fiable la réversibilité de l'atteinte rénale au moment du diagnostic.

II. LE SYNDROME DE FANCONI ASSOCIÉ AU MYÉLOME

Le syndrome de Fanconi est caractérisé par des anomalies des transports tubulaires proximaux. Si, au cours de l'évolution des myélomes, des signes discrets de dysfonctionnement du tube proximal peuvent souvent être détectés, l'existence d'un syndrome de Fanconi associé au myélome est exceptionnelle.

A. Signes biocliniques

- Le syndrome de Fanconi révèle le plus souvent le myélome ou le précède de plusieurs mois ou années.
- La découverte d'un syndrome de Fanconi même incomplet chez un adulte doit donc faire rechercher une gammapathie monoclonale.
- Les signes caractéristiques du syndrome de Fanconi sont résumés dans le tableau 2.

Tableau 2. Syndrome de Fanconi

• Glycosurie normoglycémique.
• Diabète phosphaté source d'ostéomalacie à long terme.
• Amino-acidurie généralisée.
• Acidose métabolique proximale (type 2).
• Hypokaliémie avec kaliurèse inadaptée.
• Insuffisance rénale lentement progressive dans un cas sur deux.

Le myélome associé, le plus souvent de type kappa, est habituellement un myélome d'évolution lente.

B. Lésions histologiques

- Les lésions histologiques affectent essentiellement les cellules tubulaires proximales, site de réabsorption des chaînes légères et de leur dégradation par les lysosomes.
- En microscopie optique, les cellules tubulaires proximales sont typiquement augmentées de volume et remplies de cristaux ou parfois de vacuoles.

III. L'INSUFFISANCE RÉNALE AIGUË FONCTIONNELLE

L'**hypercalcémie aiguë** qui accompagne volontiers les myélomes avec atteinte osseuse étendue peut entraîner un syndrome polyuro-polydipsique sévère, susceptible de se compliquer d'une déshydratation extracellulaire et d'une hypovolémie. Cette hypovolémie peut se compliquer d'une **insuffisance rénale fonctionnelle** qui peut être révélatrice du myélome.

La correction de la déshydratation extracellulaire et de l'hypercalcémie entraîne le retour à la normale de la fonction rénale.

IV. L'AMYLOSE AL

Dans environ 25 % des cas, le myélome est associé à une **amylose dite AL** (pour *Amyloidosis Light-chain*). L'amylose AL se caractérise par le dépôt extracellulaire d'un matériel protéique composé de chaînes légères le plus souvent d'**isotype lambda et de protéine P**, qui se colore de façon caractéristique par le rouge Congo et qui se présente sous la forme de fibrille en feuillets beta-plissé.

A. Signes biocliniques

L'amylose peut être révélatrice du myélome et se manifeste le plus souvent par une protéinurie volontiers de rang néphrotique associée à différents signes récapitulés dans le tableau 3.

Tableau 3. Signes rénaux de l'amylose AL

• Protéinurie (albuminurie), constante, avec dans un tiers des cas environ un syndrome néphrotique.
• Insuffisance rénale dans environ la moitié des cas.
• Augmentation de taille des reins.
• Absence d'hématurie (sauf en cas d'atteinte urologique associée).
• Absence d'HTA.

L'amylose peut avoir une diffusion systémique avec une atteinte du foie, de la rate, du cœur etc.

B. Histologie rénale

- Dans le rein, les dépôts amyloïdes peuvent intéresser toutes les structures, mais ils prédominent habituellement dans les glomérules (voir planche couleur).
- Ils oblitèrent progressivement le floculus, transformant le glomérule en un « pain à cacheter amyloïde ».
- Il faut noter qu'il n'y a pas de corrélation entre le débit de protéinurie et l'abondance des dépôts.

C. Pronostic, évolution et traitement

- L'association d'une amylose AL au myélome aggrave le pronostic.

- L'atteinte cardiaque est la principale cause de décès, que ce soit par troubles du rythme, par troubles de la conduction ou par insuffisance cardiaque réfractaire.
- L'atteinte rénale est parfois aggravée brutalement par une intervention chirurgicale.
- Le traitement est celui du myélome lorsque celui-ci est au premier plan.

V. LA MALADIE DES DÉPÔTS DE CHAÎNES D'IMMUNOGLOBULINES MONOCLONALES (SYNDROME DE RANDALL)

La maladie des dépôts de chaînes d'immunoglobulines monoclonales (ou **MIDD** pour « *monoclonal immunoglobulin deposition disease* ») désigne les affections comportant des **dépôts non amyloïdes** de fragments d'immunoglobulines monoclonales, généralement des chaînes légères isolées, plus exceptionnellement des chaînes lourdes isolées, ou une association de chaînes légères et de chaînes lourdes.

A. Signes biocliniques

- L'atteinte rénale est **constante** et souvent révélatrice. Elle se traduit avant tout :
  - par une insuffisance rénale d'aggravation rapide ;
  - et une protéinurie de débit variable ;
  - plus rarement, une hématurie microscopique et/ou une hypertension artérielle peuvent être observées.
- La MIDD est une maladie systémique. Les atteintes extrarénales les plus fréquentes sont hépatiques, cardiaques et neurologiques.

B. Histologie rénale

- Le diagnostic de MIDD repose sur la mise en évidence, en immunofluorescence, de dépôts monotypiques de chaînes légères d'immunoglobulines, le plus souvent **kappa**, sur les membranes basales et dans le mésangium.
- L'atteinte tubulaire est constante, caractérisée par un épaississement des membranes basales tubulaires. Les lésions glomérulaires sont plus hétérogènes et parfois réalisent une véritable glomérulosclérose nodulaire (diagnostic différentiel du diabète). Ces dépôts ne prennent pas les colorations de l'amylose.

C. Évolution et traitement

Le pronostic rénal est péjoratif avec souvent une évolution rapide vers l'insuffisance rénale terminale.

Le traitement est celui du myélome et est mal codifié lorsque la MIDD est au premier plan.

FICHE FLASH

- Environ 60 à 70 % des patients atteints de myélome ont ou auront une atteinte rénale.
- Le pronostic de la maladie est plus sombre en cas d'insuffisance rénale associée.
- La biopsie rénale n'est pas toujours nécessaire pour faire le diagnostic étiologique de ces atteintes.
- Le traitement doit souvent tenir compte de la fonction rénale de ces patients.
- L'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle est fréquente en cas d'hypercalcémie associée.

Schématiquement, 3 tableaux d'atteintes rénales spécifiques peuvent être individualisés :

1. INSUFFISANCE RÉNALE AIGUË AVEC PROTÉINURIE FAITE DE CHAÎNES LÉGÈRES D'IMMUNOGLOBULINE

- Tubulopathie myélomateuse : complication rénale du myélome la plus fréquente :
  - présentation : insuffisance rénale aiguë souvent sévère, secondaire à la précipitation de chaînes légères d'immunoglobuline dans la lumière des tubules rénaux associée à une protéinurie abondante faite presque exclusivement de chaînes légères kappa ou lambda ;
  - traitement préventif : assurer une diurèse alcaline, abondante, et interdiction d'utiliser des produits néphrotoxiques ou modifiant l'hémodynamique glomérulaire.

2. PROTÉINURIE GLOMÉRULAIRE, CONSTITUÉE PRINCIPALEMENT D'ALBUMINE

- L'amylose AL survient chez environ 10 % des patients ayant un myélome :
  - présentation : syndrome néphrotique, souvent intense, associé à une hypotension artérielle et parfois à une cardiopathie sévère ;
  - diagnostic : biopsie des glandes salivaires, du tube digestif ou du rein.
- La maladie des dépôts d'immunoglobulines monoclonales, rare :
  - présentation : parfois syndrome néphrotique et insuffisance rénale rapidement évolutive. Atteintes hépatique et cardiaque rarement symptomatiques.

3. TUBULOPATHIE PROXIMALE

- Le syndrome de Fanconi est exceptionnel au cours du myélome. Il est lié à la précipitation, sous forme de cristaux, de chaînes légères kappa dans les cellules proximales.
- Présentation : s'exprime essentiellement par une acidose métabolique, une glycosurie en l'absence de diabète et une hyperphosphaturie.

OBJECTIFS

- Savoir diagnostiquer la polykystose rénale autosomique dominante.
- Apprécier les signes de gravité, le pronostic et connaître les complications de la polykystose rénale autosomique dominante.
- Savoir faire l'enquête familiale, décrire le mode de transmission et donner les informations au patient et à sa famille.
- Argumenter le traitement.

I. ÉPIDÉMIOLOGIE – GÉNÉTIQUE

- La polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD) est une **maladie héréditaire** fréquente : prévalence **1/1 000** dans la population générale.
- C'est la plus fréquente des néphropathies héréditaires : elle cause 8 à 10 % des insuffisances rénales terminales.
- La transmission de la maladie se fait sur le mode **autosomique dominant**, donc verticalement. Le risque qu'un parent atteint transmette la maladie est de 50 % pour chacun de ses enfants, quel que soit le sexe de celui-ci. Un sujet à risque non atteint ne transmet pas la maladie.
- La PKRAD est **génétiquement hétérogène** : deux gènes sont impliqués, PKD_1 et PKD_2. Les mutations sont « privées ». Environ 5 % des patients ont une mutation *de novo*.
- Le tableau 1 résume les principales caractéristiques associées aux gènes PKD_1 et PKD_2. La maladie est semblable dans les familles quel que soit le gène muté, à une exception près, l'âge moyen de l'insuffisance rénale terminale, de 15 ans plus tardif dans les familles liées à *PKD1*.

Tableau 1. Caractéristiques des gènes PKD_1 et PKD_2

	PKD_1	**PKD_2**
Localisation	Chromosome 16	Chromosome 4
Incidence	85 %	15 %
Protéine mutée	Polycystine 1	Polycystine 2
Fonction(s) possible(s) de la protéine	1- Mécano-récepteur 2- Interaction avec la matrice extracellulaire	Homologie avec un canal calcique
Âge moyen de l'IRT*	54 ans	69 ans

*IRT : insuffisance rénale terminale

II. CIRCONSTANCES DU DIAGNOSTIC ET CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

A. Circonstances amenant à poser le diagnostic

- Le plus souvent chez un adulte jeune, pour l'un des motifs suivants :
  - HTA ;
  - manifestations rénales :
    - douleurs ou pesanteur lombaires,
    - hématurie macroscopique,
    - colique néphrétique,
    - infection d'un kyste,
    - insuffisance rénale ;
  - découverte de kystes rénaux à l'échographie :
    - fortuitement,
    - ou lors d'une enquête familiale ;
  - parfois manifestation extra-rénale (kystes hépatiques par exemple).

B. Critères diagnostiques

- Le diagnostic repose sur :
  1. **l'histoire familiale** (maladie rénale kystique chez un parent ou un enfant du propositus) ;
  2. et **l'échographie abdominale**. Elle montre typiquement :
     - deux gros reins dont les contours sont déformés par des kystes multiples et bilatéraux,
     - et souvent une polykystose hépatique (présente chez 30-70 % des patients),
     - le nombre et la taille des kystes augmentent avec l'âge : des critères de diagnostic échographique ont été validés pour établir le diagnostic de PKRAD dans le cadre d'une enquête familiale chez les apparentés d'un sujet atteint (tableau 2).

Tableau 2. Critères diagnostiques à l'échographie

Âge	Critère échographique
< 30 ans	Au moins 2 kystes rénaux (uni ou bilatéraux)
30 - 60 ans	Au moins 2 kystes dans chaque rein
> 60 ans	Au moins 4 kystes dans chaque rein*

* les kystes solitaires uni ou bilatéraux sont fréquents à cet âge.

- Une échographie normale avant l'âge de 30 ans n'exclut donc pas le diagnostic. Le scanner a une sensibilité supérieure. La figure 1 montre un aspect tomodensitométrique typique.
- Dans tous les cas, un arbre généalogique complet et détaillé est indispensable.
- Il n'est pas indiqué d'identifier la mutation génétique dans les familles.

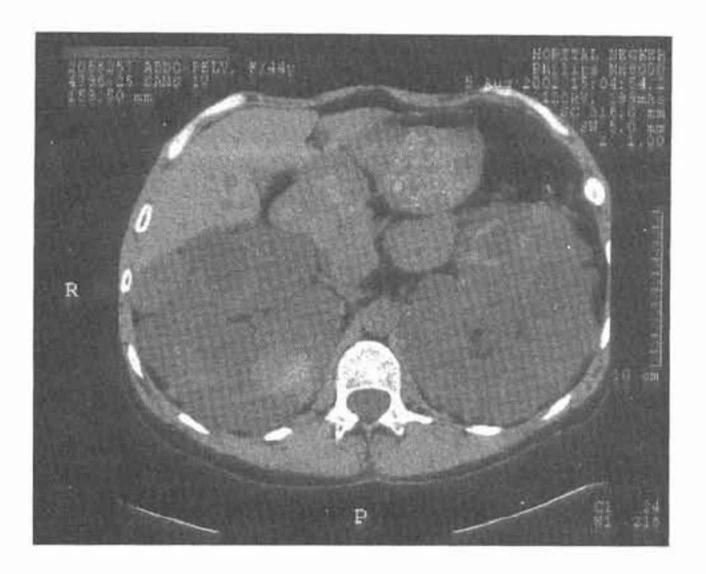


Figure 1. Tomodensitométrie rénale : polykystose rénale

III. ATTEINTE RÉNALE DE LA POLYKYSTOSE RÉNALE AUTOSOMIQUE DOMINANTE

- L'atteinte rénale est secondaire au développement progressif de multiples kystes dans les deux reins.
- Elle se caractérise par une période de plusieurs décennies sans aucune anomalie clinique. L'HTA apparaît vers 30-40 ans, puis survient une insuffisance rénale sans protéinurie ni hématurie. Une fois l'insuffisance rénale apparue, le déclin annuel moyen du débit de filtration glomérulaire est de – 5 ml/min. L'âge habituel de l'insuffisance rénale terminale se situe entre 50 et 70 ans.
- Les autres complications rénales sont fréquentes :
  - douleurs lombaires : en l'absence de fièvre, il peut s'agir :
    - d'une hémorragie intrakystique,
    - ou d'une **migration lithiasique.**

    Le scanner peut être nécessaire pour distinguer l'une et l'autre ; le calcul peut être constitué d'acide urique ou d'oxalate de calcium ;
  - hématurie macroscopique associée à des douleurs lombaires ;
  - **infection du rein** : les signes sont résumés dans le tableau 3 ; il s'agit :
    - d'une pyélonéphrite ascendante,
    - ou d'une infection intrakystique. Dans ce dernier cas, l'urine est souvent stérile, et la ponction du kyste infecté est nécessaire si fièvre et douleurs persistent plus d'une semaine sous antibiothérapie probabiliste, afin d'identifier le germe responsable,
    - le traitement des infections du haut appareil urinaire repose dans tous les cas sur l'usage d'un antibiotique ayant une bonne diffusion intrakystique (fluoroquinolone ou triméthoprime-sulfamétoxazole) poursuivi trois à quatre semaines.

Tableau 3. Infection intrakystique dans la polykystose rénale dominante

Signes cliniques	Examens complémentaires
Douleurs lombaires	Hyperleucocytose à PNN
Fièvre, +/- frissons	CRP élevée
Signes fonctionnels urinaires rares	ECBU : leucocyturie et hématurie fréquentes, mais germes inconstants
	Intérêt du scanner (?)

- **L'insuffisance rénale** est la complication sévère la plus fréquente au cours de la PKRAD. L'évolution de la PKRAD est hétérogène d'une famille à l'autre, mais aussi au sein d'une même famille (hétérogénéité phénotypique). La probabilité de survenue d'une insuffisance rénale terminale dépend de l'âge et du gène muté (tableau 4)

Tableau 4. Probabilité d'insuffisance rénale terminale

Âge	Familles *PKD1*	Familles *PKD2*
< 40 ans	2 %	0
50 ans	35 %	2 %
60 ans	20 %	10 %
70 ans	95 %	50 %

IV. ATTEINTES EXTRA-RÉNALES DE LA POLYKYSTOSE RÉNALE AUTOSOMIQUE DOMINANTE

1. LES KYSTES HÉPATIQUES

- Ils sont très fréquents, que le gène responsable soit *PKD1* ou *PKD2*.
- Ils se développent plus tardivement que les kystes rénaux.
- Ils apparaissent plus précocement chez la femme que chez l'homme.
- L'atteinte hépatique est le plus souvent **asymptomatique** avec tests hépatiques normaux.
- Dans un petit nombre de cas se développe chez la femme une **hépatomégalie massive** responsable de : pesanteur, inconfort et compression digestive. Une élévation de la gamma-GT et de la phosphatase alcaline est alors banale. Un traitement chirurgical (résection hépatique ou transplantation du foie) est exceptionnellement indiqué dans les formes les plus invalidantes.

2. MANIFESTATIONS NON-KYSTIQUES

Elles sont résumées dans le tableau 5.

Tableau 5. Manifestations extra-rénales non kystiques

Manifestations	Caractéristiques
Anévrysmes des artères cérébrales	• Associés au gène PKD1 ou PKD2 • Prévalence : 8 %*, 16 % en cas d'antécédent familial d'anévrysme • Siège : polygone de Willis • Âge moyen de rupture : 41 ans
Hernie inguinale	Incidence 3-5 fois plus élevée que dans la population générale
Diverticulose colique	Incidence 3 fois plus élevée que chez les dialysés d'âge identique

* la prévalence est de 1,5 % dans la population générale, et donc 5 fois plus élevée dans la polykystose dominante.

Chez qui et quand rechercher un anévrysme intracrânien dans la polykystose dominante ? En raison de la concentration des anévrysmes cérébraux dans certaines familles, une angio-IRM de dépistage doit être proposée avant 50 ans aux **apparentés du premier degré des patients PKRAD ayant rompu un anévrysme cérébral**.

V. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

- Avant le stade d'insuffisance rénale terminale, le traitement est non spécifique (cf. question insuffisance rénale chronique, chapitre 15) avec :
  - **boissons abondantes, environ 2 l/j** pour la prévention des lithiases et des infections ;
  - contrôle tensionnel : l'objectif est d'obtenir une **PA inférieure ou égale à 130/80 mmHg**. La plupart des médicaments antihypertenseurs sont efficaces. Les 3 classes les plus utilisées sont les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les diurétiques et les bêtabloquants. Comme pour les autres néphropathies, une surveillance de la créatininémie et de la kaliémie est nécessaire après introduction d'un IEC ;
  - contrôle de la dyslipidémie si elle existe ;
  - contrôle des troubles hydroélectrolytiques (cf. question insuffisance rénale chronique) ;
  - il n'y a pas de bénéfice démontré à une restriction protidique sévère : environ 1 g/kg/j est approprié ;
  - le traitement des complications (lithiases, infections de kystes...) a été détaillé plus haut.
- Au stade d'insuffisance rénale terminale, chez les sujets ayant de très gros reins :
  - on évite la dialyse péritonéale car la surface d'échanges et la tolérance au remplissage du péritoine sont réduites ;

- si on envisage une transplantation rénale, il est parfois nécessaire de réaliser une néphrectomie d'un des reins polykystiques, éventuellement par cœlio-chirurgie.

• Des traitements destinés à ralentir spécifiquement la croissance des kystes sont en cours d'évaluation.

VI. QUE DIRE AU PATIENT ET À SA FAMILLE ?

1. Pour la prévention des complications, boissons abondantes et surveillance annuelle de la pression artérielle et de la créatininémie sont nécessaires.
2. Le risque de transmission à un enfant d'un sujet atteint est de 50 %.
3. Chez les apparentés à risque :
   a. avant l'âge de 18 ans, il n'est pas souhaitable de faire une échographie de dépistage sauf si un fait clinique attire l'attention sur les reins. Par contre, il est important d'informer le pédiatre de l'existence de la maladie dans la famille, et de mesurer la pression artérielle une fois par an ;
   b. après l'âge de 18 ans, une échographie peut être proposée après avoir informé personnellement l'individu des résultats possibles.
4. La descendance d'un sujet non atteint sera indemne de polykystose rénale.

POUR EN SAVOIR PLUS

Diagnostic différentiel : les autres maladies kystiques rénales

1. MALADIES KYSTIQUES HÉRÉDITAIRES À TRANSMISSION DOMINANTE

- *Maladie kystique de la médullaire rénale ou néphropathie familiale hyperuricémique avec goutte précoce :*
  - *prévalence inconnue ;*
  - *caractérisée par une goutte dès la 2-3e décennie et une diminution de la fraction excrétée d'acide urique (FE_{AU} qui est le rapport de la clairance de l'acide urique sur la clairance de la créatinine) ;*
  - *les kystes rénaux sont de petite taille et localisés à la jonction cortico-médullaire ;*
  - *l'insuffisance rénale terminale survient entre 30 et 50 ans.*
- *Maladie de von Hippel-Lindau :*
  - *prévalence 1/35 000 ;*
  - *le gène en cause, VHL, est un gène suppresseur de tumeur. Il confère une prédisposition héréditaire au développement :*
    - *de kystes et cancers du rein, bilatéraux et multiples,*
    - *d'hémangioblastomes du système nerveux central (fosse postérieure et moelle) et de la rétine,*
    - *de kystes et tumeurs solides du pancréas,*
    - *de phéochromocytomes ;*
  - *un conseil génétique et la recherche d'une mutation de VHL doivent être proposés à tous les apparentés à risque d'un sujet atteint ;*
  - *chez les sujets porteurs d'une mutation germinale de VHL, le dépistage des lésions rénales doit être effectué une fois par an à partir de l'âge de 15 ans, et un traitement est proposé si le diamètre des tumeurs solides dépasse 30 mm.*
- *Sclérose tubéreuse de Bourneville :*
  - *prévalence 1/10 000 environ ;*
  - *deux gènes en cause : TSC1 et TSC2, tous deux gènes suppresseurs de tumeur. Les mutations de novo concernent environ 50 % des patients, dont les deux parents sont en conséquence indemnes ;*
  - *tableau clinique hétérogène, par pénétrance variable :*
    - *comitialité grave et retard mental dès l'enfance,*
    - *lésions cutanées : fibromes unguéaux, angiofibromes de la face, lésions hypopigmentées ou « café au lait » de la peau, etc.,*
    - *rhabdomyome cardiaque dans l'enfance,*
    - *lymphangiomyomatose pulmonaire chez la femme jeune ;*
  - *l'atteinte rénale peut combiner :*
    - *des angiomyolipomes bilatéraux ou multiples : ce sont des tumeurs bénignes à triple composante (graisseuse, d'où un aspect hyperéchogène en écho et hypodense en TDM ; vasculaire, qui expose à un risque hémorragique ; et musculaire). Le saignement provoque une hématurie ou un tableau d'hématome rétro-péritonéal. Le traitement peut requérir chirurgie ou embolisation, et un traitement préventif doit être discuté si la lésion dépasse 4 cm,*
    - *des kystes,*

  - *très rarement un cancer du rein,*
- *un conseil génétique doit être proposés à tous les apparentés à risque d'un sujet atteint.*

- *Mutation de TCF2/HNF-1β :*
  - *prévalence inconnue ;*
  - *le gène TCF2 code pour un facteur de transcription HNF-1β (*hepatocyte nuclear factor*) impliqué dans le développement du foie, du rein, du pancréas et des voies génitales ;*
  - *phénotype hétérogène :*
    - *atteinte rénale :*
      - *en période anténatale, reins hyperéchogènes,*
      - *dans l'enfance, kystes glomérulaires ou dysplasie rénale,*
      - *chez l'adulte jeune, reins kystiques ou IRC lente,*
    - *pancréas :*
      - *diabète de type MODY (MODY-5),*
      - *insuffisance pancréatique exocrine,*
      - *atrophie pancréatique,*
    - *génital :*
      - *utérus didelphe (femme),*
      - *agénésie des canaux déférentiels (homme),*
    - *foie : anomalies fluctuantes des tests hépatiques.*

2. MALADIES KYSTIQUES HÉRÉDITAIRES À TRANSMISSION RÉCESSIVE

- *Polykystose rénale autosomique récessive :*
  - *prévalence : 1/40 000 ;*
  - *pas de kyste rénal chez les parents qui sont hétérozygotes ;*
  - *diagnostic chez l'enfant :*
    - *en période néo-natale, deux très gros reins kystiques responsables d'insuffisance respiratoire par hypoplasie pulmonaire,*
    - *dans l'enfance, hépatomégalie avec fibrose hépatique et hypertension portale ; rares épisodes d'angiocholite,*
    - *insuffisance rénale parvenant au stade terminal entre 10 et 30 ans → 1 seul gène identifié.*

3. MALADIES KYSTIQUES HÉRÉDITAIRES À TRANSMISSION LIÉE À L'X

- *Syndrome orofaciodigital de type 1 :*

  Ne s'observe que chez les filles car létal chez le garçon ; sporadique dans 75 % des cas :
  - *doigts : polydactylie ou syndactylie ;*
  - *face : langue bifide, anomalie palatine ;*
  - *reins : kystes bilatéraux de petite taille.*

FICHE FLASH

1. ÉPIDÉMIOLOGIE – GÉNÉTIQUE

- Fréquente, Prévalence = 1/1 000.
- Autosomique dominante.
- Deux gènes impliqués : *PKD1* (85 %) et *PKD2* (15 %).

2. DIAGNOSTIC

- Circonstances :
  - HTA ;
  - signes rénaux : douleurs lombaires, hématurie macroscopiques (lithiase ou hémorragie kystique), infection de kyste, insuffisance rénale ;
  - échographie rénale (confirmation diagnostique ou enquête familiale) : gros reins à contours déformés par kystes multiples et bilatéraux ± polykystose hépatique ;
  - arbre généalogique ++.

3. ATTEINTE RÉNALE DE LA PKRAD

- HTA vers 30-40 ans.
- Insuffisance rénale sans protéinurie ni hématurie.
- Déclin du DFG est de – 5 ml/min/an.
- Âge habituel de l'IRT entre 50 et 70 ans.

4. ATTEINTES EXTRA-RÉNALES DE LA PKRAD

■ Manifestations kystiques extrarénales

- Kystes hépatiques :
  - fréquents, plus tardifs que les kystes rénaux ;
  - plus précoces chez la femme ;
  - le plus souvent asymptomatiques ;
  - parfois hépatomégalie massive.

■ Manifestations non kystiques extrarénales

- Anévrysmes des artères cérébrale (prévalence : 8 %, 16 % si antécédents familiaux), âge moyen de rupture : 41 ans. Dépistage possible si antécédent familial par angio-IRM.
- Prolapsus de la valve mitrale.
- Hernie inguinale.
- Diverticulose colique.

5. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

- Boisson abondantes (prévention des lithiases).
- Traitement de l'HTA (cible < 130/80 mmHg).
- Prise en charge symptomatique de l'IRC.
- Traitement des complications : lithiases, infections kystiques.
- Préparation à l'hémodialyse et/ou la transplantation.

CHAPITRE 18 ➤ NÉPHROPATHIES VASCULAIRES

Question 134. Module 9

OBJECTIFS

- **Savoir diagnostiquer une néphroangiosclérose, une sténose de l'artère rénale, un syndrome hémolytique et urémique,** des embolies de cristaux de cholestérol. Pour chacune de ces pathologies, analyser les circonstances de survenue, les signes cliniques et les signes paracliniques.
- Apprécier les signes de gravité et le pronostic.
- Argumenter les principes généraux du traitement et de la surveillance.

I. INTRODUCTION

Les néphropathies vasculaires sont caractérisées par des éléments cliniques communs :

- **HTA** au premier plan ;
- **protéinurie et hématurie, le plus souvent modérées ;**
- **insuffisance rénale** souvent sévère et rapidement progressive.

Tableau 1. Classement des néphropathies vasculaires

1.	**Les néphropathies vasculaires aiguës ou rapidement progressives**
•	Microangiopathies thrombotiques (capillaires glomérulaires et artérioles).
•	Néphroangiosclérose maligne (vaisseaux intrarénaux de tous calibres).
•	Embolies de cristaux de cholestérol (artérioles intrarénales de petit calibre).
•	Occlusion aiguë d'une ou des artères rénales.
•	Périartérite noueuse macroscopique (artérioles de moyen calibre).
•	Crise aiguë sclérodermique (vaisseaux intrarénaux de tous calibres).
2.	**Les néphropathies vasculaires évoluant sur un mode chronique**
•	La sténose de l'artère rénale.
•	Les embolies de cristaux de cholestérol.
•	La néphroangiosclérose bénigne (vaisseaux intrarénaux de tous calibres).
•	Le syndrome des antiphospholipides (cf. question n° 117, chapitre 12).
•	La néphropathie chronique d'allogreffe rénale (cf. question n° 127, chapitre 25).

Elles peuvent être classées selon la vitesse d'évolution et la localisation de l'atteinte artérielle rénale (tableau 1 et figure 1).

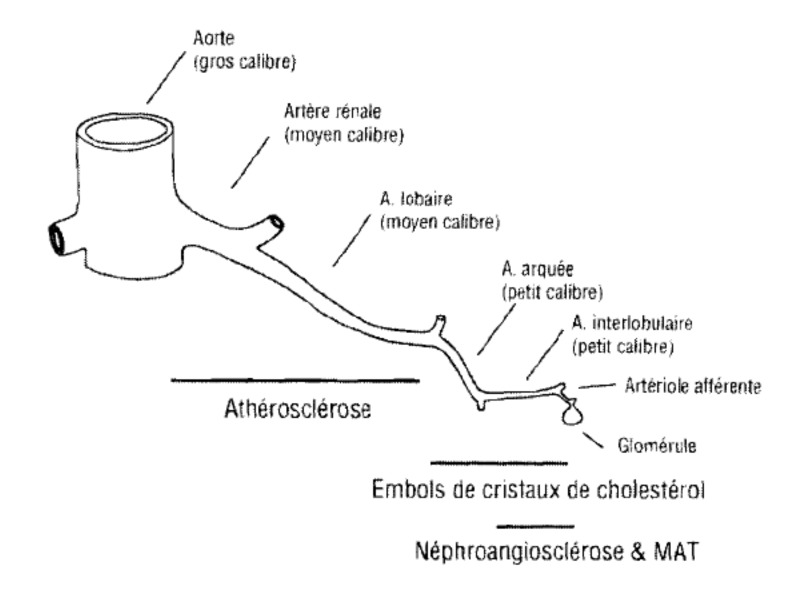


Figure 1. Arbre vasculaire

II. LES NÉPHROPATHIES VASCULAIRES AIGUËS OU RAPIDEMENT PROGRESSIVES

A. Syndrome hémolytique et urémique (SHU)

Le SHU est caractérisé par la lésion histologique de microangiopathie thrombotique (MAT) correspondant à une occlusion des lumières artériolaires par des thrombi fibrineux.

1. PHYSIOPATHOLOGIE ET PRÉSENTATION CLINIQUE

- La lésion initiale est endothéliale.
  Deux grandes formes de MAT sont décrites :
  - le **purpura thrombotique thrombocytopénique** (PTT) ou syndrome de Moschowitz : l'atteinte cérébrale est au premier plan (confusion, obnubilation, déficit, coma), tandis que l'atteinte rénale est absente ou modérée. Cette forme touche préférentiellement les adultes ;
  - le **syndrome hémolytique et urémique** (SHU) : l'atteinte rénale est au premier plan avec insuffisance rénale aiguë, HTA, hématurie, protéinurie parfois abondante. Cette forme touche préférentiellement les enfants.

  Dans les deux formes, les signes hématologiques évocateurs sont :
  - la **thrombopénie** de consommation ;
  - l'**anémie hémolytique** (haptoglobine effondrée, LDH élevée), de type mécanique (schizocytes > 2 % sur le frottis sanguin).
- Le SHU est causé, dans la forme typique de l'enfant, par **des toxines « Shiga-like »** produites par des entérobactéries. La lésion endothéliale conduit à une agrégation plaquettaire diffuse, puis à l'occlusion de la lumière vasculaire par des thrombi fibrineux.

- Dans certaines formes, la maladie est secondaire à un déficit constitutionnel en **protéase du facteur Willebrand**, ou à l'apparition d'un anticorps dirigé contre cette protéase. Les polymères de grande taille du facteur Willebrand ne sont alors plus clivés et favorisent la formation des thrombi.

2. LES CAUSES DES SHU

Elles sont très variées et sont résumées dans le tableau 2.

Tableau 2. Causes des SHU

- SHU post-infectieux :
  - forme dite typique : entérobactéries productrices de « *Shiga-like toxins* » (SLT) : *E. Coli O157 : H7,* Salmonelles, Shigelles... ;
  - virus VIH.
- SHU iatrogènes :
  - mitomycine C, gemcitabine, œstroprogestatifs, quinine, ticlopidine, ciclosporine, tacrolimus.
- SHU au cours de la grossesse (prééclampsie) et du post-partum.
- SHU compliquant une maladie sous-jacente : HTA maligne, sclérodermie, lupus érythémateux disséminé, syndrome des antiphospholipides, néphropathies glomérulaires.
- SHU au cours des cancers (adénocarcinomes).
- Formes familiales et/ou récidivantes :
  - auto-anticorps anti-protéase du facteur von Willebrand ;
  - déficits constitutionnels en protéines du complément (facteur H, facteur I).
- Formes idiopathiques.

3. LA FORME TYPIQUE : LE SHU POST-DIARRHÉE DE L'ENFANT

- Cette forme représente 90 % des SHU de l'enfant.
- Le SHU est la **première cause d'insuffisance rénale aiguë** chez l'enfant âgé de 1 à 3 ans.
- Il survient souvent l'été, parfois par petites épidémies (viande peu cuite, fromages non pasteurisés, eau contaminée).
- L'agent infectieux le plus souvent responsable est *E. Coli*, en particulier la souche O157:H7.
- Le début est brutal avec diarrhée parfois sanglante, fièvre, insuffisance rénale aiguë souvent anurique.
- La biopsie rénale est le plus souvent **inutile** chez l'enfant.
- L'examen des selles trouve rarement la bactérie en cause, mais l'analyse des selles par PCR permet de mettre en évidence la toxine pendant les quelques jours qui suivent la diarrhée.
- L'évolution est **spontanément** favorable en une à deux semaines. Le traitement est habituellement limité au traitement symptomatique (contrôle de l'HTA, dialyse...).
- Il n'y a pas de récidive et le pronostic rénal est favorable.

4. LES SHU DE L'ADULTE

- Les **causes** sont plus **variées** que chez l'enfant (tableau 2).
- Les **formes idiopathiques récidivantes** sont beaucoup plus fréquentes (10 % chez l'enfant, environ 30 % chez l'adulte).

- La **biopsie rénale** est habituellement réalisée (après correction de la thrombopénie et de l'HTA). Elle met en évidence des lésions glomérulaires et artériolaires.
- Le **pronostic vital** dépend de la cause sous-jacente. La mortalité reste élevée.
- Le **pronostic rénal** est moins bon que chez l'enfant et au moins 60 % des adultes gardent des séquelles rénales.
- Les formes de l'adulte sont traitées. Le traitement étiologique ou l'éviction du facteur causal peuvent suffire (HTA maligne, SHU induit par la quinine). Le plus souvent, un traitement « **spécifique** » est indispensable :
  - administration de plasma frais au cours d'échanges plasmatiques (soustraction de facteurs toxiques pour la cellule endothéliale et apports de facteurs restaurant une coagulation normale ou de complément) ;
  - corticothérapie.

B. HTA maligne (néphroangiosclérose maligne)

La néphroangiosclérose maligne (NAS maligne) est la conséquence d'une HTA sévère ou accélérée.

- L'hypovolémie est fréquente et paradoxale à la phase initiale (natriurèse importante « de pression ») et peut aggraver l'insuffisance rénale.
- La rénine plasmatique et l'aldostéronémie sont habituellement très élevées (hyperaldostéronisme secondaire).

1. PRÉSENTATION

■ Signes cliniques

- PA diastolique supérieure ou égale à 120 mm Hg associée à des signes de retentissement viscéral (++) :
  - rétinopathie hypertensive au stade III ou IV ;
  - encéphalopathie hypertensive, accident hémorragique cérébral ;
  - insuffisance rénale rapidement progressive ;
  - insuffisance ventriculaire gauche ;
  - autres signes :
    - signes généraux : asthénie, amaigrissement,
    - syndrome polyuro-polydipsique fréquent dans les semaines qui précèdent le diagnostic.

■ Signes biologiques

- Insuffisance rénale avec protéinurie (parfois de type néphrotique).
- Parfois anémie hémolytique, schizocytes (SHU).
- Hypokaliémie (hyperaldostéronisme secondaire).

■ Signes histologiques

- La PBR est contre-indiquée tant que l'HTA n'est pas contrôlée.
- La NAS maligne caractérisée par des lésions des petites artères, des artérioles et des glomérules :

- prolifération cellulaire et élaboration de fibres élastiques et de collagène (aspect en « bulbe d'oignon ») avec obstruction totale de la lumière de certains vaisseaux ;
- lésions de nécrose fibrinoïde au niveau des artérioles et des glomérules (présence de dépôts de fibrine en immunofluorescence).

- Les lésions de la maladie rénale sous-jacente peuvent être observées.

2. DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

- HTA **essentielle** : 2/3 des cas : HTA négligée, arrêt de traitement.
- HTA **secondaires** : 1/3 des cas :
  - sténose de l'artère rénale (à rechercher systématiquement ++) ;
  - glomérulonéphrite chronique (en particulier néphropathie à IgA) ;
  - périartérite noueuse, sclérodermie ;
  - prise d'œstroprogestatifs.

3. TRAITEMENT ET PRONOSTIC

■ Traitement

Le traitement de la NAS maligne est **une urgence médicale** et nécessite l'hospitalisation dans une unité de soins intensifs. Ce traitement repose sur :

- Le contrôle tensionnel.

  Objectifs tensionnels : baisse progressive de la PAM de 20 mm Hg en quelques minutes puis atteindre 110 de PAM en quelques heures. Titration par voie IV des anti-hypertenseurs.

  Les traitements les plus utilisés sont :
  - Nicardipine IV (Loxen®) 1 à 10 mg/h ;
  - Urapidil (Eupressyl®) ;
  - et inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) après normalisation de la volémie.
- **Le contrôle de la volémie** : l'évaluation de la volémie est indispensable :
  - en cas d'hypovolémie (perte de poids) : elle doit être corrigée rapidement par administration de NaCl 9 g/L. Les diurétiques sont contre-indiqués ;
  - en cas d'insuffisance ventriculaire gauche : diurétiques de l'anse et dérivés nitrés.

■ Évolution

- Détérioration fréquente de la fonction rénale (aggravation de l'hypoperfusion) au cours du premier mois de traitement avec parfois nécessité de dialyse.
- Ultérieurement, possibilité de restauration de la fonction rénale antérieure.
- Nécessité d'un traitement anti-hypertenseur au long cours par bloqueur du système rénine-angiotensine (IEC ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II).

C. Les embolies de cristaux de cholestérol

1. PHYSIOPATHOLOGIE

- Les embolies de cristaux de cholestérol correspondent à la rupture de plaques athéromateuses avec migration de cristaux de cholestérol dans tous les organes, notamment les reins et les membres inférieurs.
- Cette pathologie a une incidence **sous-estimée**, évaluée à :
  - 5 % des patients âgés de 70 ans et plus lors d'études autopsiques systématiques ;
  - 15 % chez les sujets athéromateux ;
  - et jusqu'à 75 % après une intervention sur l'aorte.

2. PRÉSENTATION CLINIQUE ET DIAGNOSTIC

Il repose sur le contexte et le tableau clinique (tableau 2).

Tableau 3 : mode de présentation des embolies de cristaux de cholestérol

Facteurs déclenchants survenus quelques jours avant l'apparition des signes	• Chirurgie aortique. • Artériographie (coronarographie). • Traitement anticoagulant ou thrombolytique.
Signes cliniques	• Insuffisance rénale rapidement progressive ou d'installation lente. • Livedo, purpura nécrotique et gangrène distale des extrémités. • Asthénie, myalgies.
Signes biologiques	• Syndrome inflammatoire. • Éosinophilie. • Hypocomplémentémie (ces 2 derniers signes sont inconstants).

Il peut parfois être confirmé par l'un des 3 examens suivants :

- le fond d'œil qui visualise les emboles (si les emboles surviennent après coronarographie) ;
- la biopsie cutanée d'un livedo (les zones de nécrose ne doivent pas être biopsiées) ;
- et, seulement si les 2 examens précédents sont négatifs, la biopsie rénale. Elle montre l'occlusion des artérioles de petit calibre par des cristaux de cholestérol, avec au voisinage, une réaction inflammatoire importante.

3. TRAITEMENT

- Il est essentiellement **symptomatique** (arrêt des anticoagulants, contrôle de l'HTA, dialyse).
- Une corticothérapie est le plus souvent proposée ; elle semble augmenter la survie.
- Le pronostic est sévère avec **une mortalité supérieure à 40 % à 6 mois.**

D. L'occlusion aiguë d'une ou des artères rénales

- Une occlusion aiguë peut survenir :
  - sur une anomalie de la paroi vasculaire : sténose athéromateuse serrée, au cours de l'angioplastie transluminale, dissection de l'artère rénale ou de l'aorte étendue aux artères rénales ;
  - en l'absence d'anomalie pariétale : il s'agit alors d'une embolie artérielle (fibrillation auriculaire, végétation mitrale), d'un traumatisme.
- Le tableau est brutal :
  - douleurs lombaires mimant la colique néphrétique ;
  - hématurie macroscopique ;
  - poussée hypertensive ;
  - anurie si l'occlusion est bilatérale.
- Le diagnostic repose sur l'un des examens suivants : Doppler, tomodensitométrie spiralée, angio-IRM ou artériographie. Le diagnostic doit être fait en urgence car la revascularisation (chirurgicale ou par angioplastie) n'est réalisable qu'au cours des 6 premières heures qui suivent l'occlusion. Les alternatives thérapeutiques sont les fibrinolytiques et les anticoagulants.

E. La périarthrite noueuse (PAN)

- La PAN est une angéïte nécrosante qui touche les artères de moyen calibre.
- Dans environ 70 % des cas, la PAN est de cause inconnue. Dans les 30 % restants, elle est liée à une hépatite B aiguë ou récente.
- La symptomatologie est souvent riche :
  - signes généraux : altération de l'état général, fièvre, syndrome inflammatoire ;
  - neuropathie périphérique : sciatique du poplité externe ;
  - arthralgies, myalgies, douleurs abdominales ;
  - signes cutanés : nodules, livedo ;
  - artérite des membres inférieurs ;
  - accident vasculaire cérébral ;
  - atteinte rénale : HTA, hématurie, insuffisance rénale. La principale cause d'insuffisance rénale est liée à la survenue d'infarctus rénaux.
- Le diagnostic est évoqué sur les éléments cliniques.
- L'examen histologique (muscle, nerf, peau) apporte la certitude diagnostique en montrant un aspect d'angéite nécrosante (nécrose fibrinoïde de la media, réaction inflammatoire, et parfois granulomes péri-vasculaires). La biopsie du rein est à éviter en raison des anévrysmes artériels sacciformes intra-parenchymateux.

  Le traitement repose sur :
  - en cas de PAN non liée au virus de l'hépatite B : corticothérapie parfois associée au cyclophosphamide ou à l'azathioprine dans les formes graves ;

– en cas de PAN liée au virus de l'hépatite B : traitement antiviral (Lamivudine) associé à la corticothérapie. Dans les formes sévères, les échanges plasmatiques sont discutés.

F. La sclérodermie

Affection rare touchant essentiellement les femmes entre 30 et 50 ans, la sclérodermie est une maladie systémique qui altère le tissu conjonctif et les petits vaisseaux. Les principaux signes sont :

- cutanés : sclérodactylie, syndrome de Raynaud, troubles pigmentaires ;
- œsophagiens : reflux, dysphagie ;
- pulmonaires : fibrose interstitielle diffuse ;
- cardiaques : péricardite chronique, myocardite.

Les signes rénaux sont présents dans 20 à 60 % des cas selon les études. Il peut s'agir :

- d'une atteinte rénale chronique lentement progressive : HTA, protéinurie modérée, insuffisance rénale d'évolution lente. La biopsie rénale montre des lésions d'endartérite avec fibrose péri-artérielle souvent importante ;
- ou d'une atteinte rénale aiguë (crise aiguë sclérodermique) : HTA maligne avec syndrome hémolytique et urémique. Le traitement doit être instauré en urgence. Il repose sur les anti-hypertenseurs, notamment les IEC.

III. LES NÉPHROPATHIES VASCULAIRES ÉVOLUANT SUR LE MODE CHRONIQUE

A. La sténose de l'artère rénale

1. ÉPIDÉMIOLOGIE

- La sténose de l'artère rénale entraîne une **HTA souvent sévère**. Elle compromet le capital néphronique en aval de la sténose (néphropathie ischémique).
- La prévalence de l'HTA rénovasculaire est particulièrement élevée chez le sujet **diabétique de type 2**.

  Les données épidémiologiques sont rappelées dans le tableau 4.

Tableau 4. Prévalence des sténoses athéromateuses des artères rénales

• Autopsies (sujet âgé)	27 %
• Coronaropathies ischémiques	5-25 %
• Anévrisme aortique	30 %
• Artérite des membres inférieurs	50 %
• Diabète type 2	15-30 %
• IRCT	16-20 %

2. CAUSES DES HTA RÉNOVASCULAIRES

Les 2 grandes causes sont décrites dans le tableau 5 :

Tableau 5. Les 2 grandes causes d'HTA rénovasculaires

	Sténoses athéromateuses	**Fibrodysplasie de la media**
Incidence	90 % des cas	10 % des cas
Terrain	Homme > 45 ans	Femme entre 25 et 40 ans
Facteurs de risque cardio-vasculaires	Multiples (HTA, obésité, diabète de type 2, tabac...)	absents
Localisation de la sténose	Lésions proximales (près de l'ostium) et souvent bilatérales avec dilatation post-sténotique	Lésions distales avec aspect en « collier de perles » et souvent bilatérales
Risque de thrombose	élevé	faible

3. PRÉSENTATION CLINIQUE

La présentation clinique varie selon l'âge et le sexe. Chez la femme jeune, l'HTA est récente, de début brutal et symptomatique, avec présence d'un souffle abdominal.

Chez l'homme de plus de 50 ans, le tableau clinique est différent (tableau 6).

Tableau 6. Signes évocateurs d'une SAR chez un sujet polyvasculaire hypertendu

Contexte	• HTA ancienne, cardiopathie ischémique, artérite des membres inférieurs, diabète de type 2, dyslipidémie, tabac.
Caractéristiques de l'HTA	• Début brutal. • HTA sévère ou récemment aggravée. • HTA résistante à une trithérapie incluant un diurétique. • Effet hypotenseur des IEC.
Données cliniques	• Souffles vasculaires diffus. • Rétinopathie hypertensive. • OAP récidivants.
Données biologiques	• Hypokaliémie (hyperaldostéronisme secondaire). • Dégradation de la fonction rénale sous IEC ou ARA2. • Insuffisance rénale avec protéinurie et hématurie de faibles débits.

4. DIAGNOSTIC DE STÉNOSE ARTÉRIELLE RÉNALE

Les choix des examens énumérés dans le tableau 6 dépend des habitudes et des possibilités locales.

Tableau 7. Examens utiles au diagnostic

Examen	Intérêt	Limites
Échographie rénale	Asymétrie de la taille des reins.	
Doppler des artères rénales	• Facilement disponible. • Bonne sensibilité. • Analyse des flux (degré de sténose). • Mesure des index de résistance (valeur prédictive de réponse au traitement) .	• Sujets obèses. • Expérience du radiologue.
Tomodensitométrie spiralée	• Visualisation directe des artères rénales (tronc + branches de division). • Mise en évidence des calcifications.	• Fortes quantité de produits de contraste iodés (toxicité rénale). • Irradiation.
Angio-IRM	• Visualisation directe des artères rénales. • Absence de toxicité rénale (gadolinium).	• Accès plus restreint. • Surestimation des lésions.
Artériographie rénale	• Examen de référence. • Intérêt diagnostic et thérapeutique (figure 2).	• Injection d'iode (toxicité rénale). • Embolies de cristaux de cholestérol.

L'artériographie rénale est l'examen de référence, car elle :

- confirme le diagnostic (sténose uni ou bilatérale) ;
- précise le type de sténose (athéromateuse ou fibrodysplasique) ;
- précise la localisation (ostiale, proximale, distale, segmentaire) ;
- oriente vers le choix thérapeutique (angioplastie, chirurgie ou traitement médical).

L'imputabilité de la sténose dans le mécanisme de l'HTA est souvent difficile à affirmer.

Les tests de nature fonctionnelle (dosage de rénine plasmatique ou dans les veines rénales, scintigraphie rénale avant et après prise de captopril) sont aujourd'hui d'utilisation restreinte.

Au terme de ces examens, sont mis en évidence :

- la sténose : en règle > 75 %, uni-ou-bilatérale ;
- le retentissement en aval de la sténose (le rein ischémique est diminué de taille).

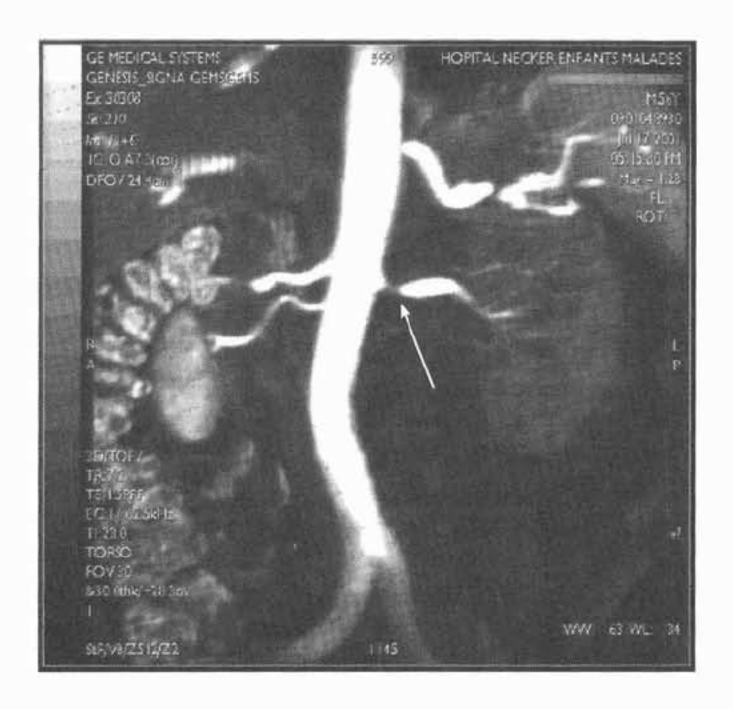


Figure 2. Sténose juxta-ostiale de l'artère rénale gauche

5. TRAITEMENT DES STÉNOSES DE L'ARTÈRE RÉNALE

■ Objectifs thérapeutiques

Le but du traitement est de :
- améliorer le contrôle tensionnel (et prévenir ainsi les événements cardio-vasculaires) ;
- prévenir les complications : néphropathies ischémiques, occlusion et thrombose et préserver ainsi le capital néphronique (éviter la dialyse).

■ Méthodes de revascularisation

- Techniques interventionnelles :
  - angioplastie transluminale percutanée :
    - dilatation par ballonnet,
    - endoprothèse (stent) ;
  - chirurgie : pontage aorto-rénal ou réimplantation artérielle.
- Traitement médical :
  - anti-hypertenseurs.

■ Indications et résultats

a) Sténoses fibrodysplasiques

- Traitement de choix : angioplastie transluminale de l'artère rénale.
- Résultats :
  - guérison ou amélioration de l'HTA dans 70 à 90 % des cas ;
  - resténose rare ;
  - en cas d'échec, indication à une revascularisation chirurgicale.

b) Sténoses athéromateuses

- Indications de la revascularisation :
  - rein de taille > 8 cm du côté de la sténose ;
  - HTA sévère, résistante au traitement, avec œdème pulmonaire récidivant ou insuffisance rénale qui s'aggrave ;
  - sténose > 75 % ;
  - sténose bilatérale ou unilatérale sur rein unique.
- Comparaison des deux techniques de revascularisation :
  - angioplastie per-cutanée :
    - en règle proposée en première intention,
    - souvent accompagnée de la mise en place d'une endoprothèse, notamment en cas de sténose ostiale, où le risque de resténose est élevé,
    - résultats inconstants sur le contrôle tensionnel (amélioration dans 2/3 des cas, absence d'effet net dans le 1/3 restant),
    - complications :
      - précoces (15 % des cas environ) : hématomes au point de ponction, dissection, thrombose ou perforation de l'artère rénale, embolies de cristaux de cholestérol,
      - et tardives : environ 30 % de re-sténose à 2 ans, d'où l'intérêt d'une surveillance régulière +++ (échographie avec doppler) ;
  - chirurgie :
    - meilleur résultat fonctionnel sur la pression artérielle,
    - faible risque de resténose (< 5 %),
    - mortalité péri-opératoire assez élevée, de l'ordre de 3 à 5 %.

c) Traitement médical de l'HTA

- Indispensable en cas d'impossibilité ou d'échec de la revascularisation.
- Bi ou trithérapie souvent nécessaire. Les IEC sont très efficaces mais ils ne sont indiqués que si le rein controlatéral est indemne de sténose. Il est indispensable de **surveiller la kaliémie et la créatininémie** dans les jours et les semaines qui suivent leur prescription.

B. La néphroangiosclérose dite « bénigne »

1. DÉFINITION – ÉPIDÉMIOLOGIE

- Néphropathie chronique d'origine vasculaire, qui survient après de nombreuses années d'HTA. Dans la définition et malgré le qualificatif utilisé, cette pathologie évolue lentement vers l'insuffisance rénale chronique, ce qui lui confère un caractère de gravité.
- Prévalence de l'insuffisance rénale terminale chez les sujets hypertendus : 0,5 à 2 % (prévalence plus élevée chez les sujets de race noire).
- Risque de développer une insuffisance rénale proportionnel à la sévérité de l'HTA (risque multiplié par 5 à 10 si la pression artérielle diastolique est supérieure à 110 mm Hg pendant un an).
- Du fait de la prévalence de l'HTA, on admet donc sans le prouver que la NAS bénigne est une cause fréquente d'insuffisance rénale terminale.

2. DIAGNOSTIC

Il s'agit souvent d'un diagnostic d'exclusion, sans éléments spécifiques et qui repose sur un faisceau d'arguments :

- HTA ancienne, souvent mal équilibrée et avec un retentissement (hypertrophie ventriculaire gauche, rétinopathie hypertensive).
- Insuffisance rénale chronique lentement progressive.
- Syndrome urinaire pauvre :
  - microalbuminurie ;
  - voire protéinurie en général modérée (< 1,5 g/24 h).
- Reins de taille normale ou diminuée selon le degré d'insuffisance rénale, de taille symétrique, de contours harmonieux, sans sténose des artères rénales.

3. TRAITEMENT

- Il n'a rien de spécifique.
- Traitement de l'HTA : association de 2 ou plusieurs anti-hypertenseurs souvent nécessaire, incluant un IEC.
- Correction des facteurs de risque cardio-vasculaires.
- Ralentissement de la progression de l'insuffisance rénale chronique (cf. question n° 253 ; chapitre 15).
- Prise en charge des complications de l'insuffisance rénale chronique (cf. question n° 253 ; chapitre 15).

FICHE FLASH : LES NÉPHROPATHIES VASCULAIRES

- Signe commun : HTA.
- Signes rénaux (variables) : protéinurie, hématurie, insuffisance rénale (IR).
- Mode évolutif : aigu, rapidement progressif ou chronique.

A) Les néphropathies vasculaires aiguës ou rapidement progressives

1 – SYNDROME HÉMOLYTIQUE ET URÉMIQUE

- Lésions histologiques : microangiopathie thrombotique (MAT).
- 2 formes de MAT : syndrome hémolytique et urémique (SHU) et purpura thrombotique thrombocytopénique (=PTT avec atteinte neurologique prédominante).

a) Signes hématologiques :
- anémie hémolytique mécanique (schizocytes) ;
- thrombopénie de consommation.

b) Étiologie :
- SHU post-diarrhée (*Shiga-like toxins*), 1re cause d'IR aiguë de l'enfant ;
- Déficit en protéase du facteur Von Willebrand ;
- SHU iatrogènes (mitomycine C, œstroprogestatifs, quinine, anti-calcineurines) ;
- SHU au cours de la grossesse, des cancers ;
- SHU compliquant : HTA maligne, sclérodermie, LED, syndrome des antiphospholipides.

c) Évolution :
- enfant, spontanément favorable ;
- adulte : traitement par échanges plasmatiques, corticothérapie, pronostic rénal réservé.

2 – HTA MALIGNE

- Clinique : PA diastolique > 120 mm Hg, rétinopathie stade 3/4, encéphalopathie hypertensive, insuffisance ventriculaire gauche.
- Biologie : IR rapidement progressive, hypokaliémie, protéinurie, anémie hémolytique.
- Étiologie : HTA négligée, sténose de l'artère rénale, glomérulonéphrite, PAN.

Urgence médicale : antihypertenseur par voie intraveineuse.

3 – LES EMBOLIES DE CRISTAUX DE CHOLESTÉROL

- Facteurs déclenchants : anticoagulant, artériographie, chirurgie aortique.
- Clinique : IR rapidement progressive, livedo, purpura nécrotique des extrémités.
- Diagnostic : emboles de cristaux de cholestérol (fond d'œil, biopsie cutanée et biopsie rénale).

4 – OCCLUSION AIGUË D'UNE OU DES ARTÈRE(S) RÉNALE(S)

- Douleurs lombaires brutales, hématurie macroscopique.
- Étiologies : sténose artérielle serrée, dissection, embolies, traumatisme.
- Urgence diagnostique (doppler, TDM, artériographie) pour revascularisation.

5 – LA PÉRIARTÉRITE NOUEUSE

- Signes extra-rénaux : fièvre, altération de l'état général, myalgies, multinévrite, livedo.
- Risque d'infarctus rénaux (IR aiguë).
- Diagnostic : biopsie de peau, de muscle, éviter biopsie de reins (anévrysmes).

6 – LA SCLÉRODERMIE

- Signes extra-rénaux : sclérodactylie, Raynaud, dysphagie, atteintes pulmonaires et cardiaques.
- Crise aiguë sclérodermique rénale : HTA maligne, SHU.

B) Les néphropathies vasculaires évoluant sur le mode chronique

1 – L'HTA RÉNO-VASCULAIRE

1) Deux grandes causes :
   - sténose athéromateuse (90 %), homme > 45 ans, facteurs de risque cardio-vasculaire multiples, lésions artérielles proximales souvent bilatérales ;
   - fibrodysplasie des artères rénales (10 %), femme jeune, lésions artérielles distales en « collier de perles ».
2) Caractéristiques de l'HTA réno-vasculaire athéromateuse :
   - contexte : HTA ancienne, maladie athéromateuse diffuse, diabète type 2, dyslipidémie, tabac, obésité ;
   - début brutal, HTA sévère, résistante à une tri-thérapie ;
   - souffles vasculaires diffus, rétinopathie hypertensive, OAP récidivants.
3) Biologie : hypokaliémie, IRA sous IEC ou ARA 2.
4) Diagnostic : doppler artères rénales, scanner multibarrette, angio IRM, artériographie rénale (examen de référence).
5) Traitement : angioplastie transluminale en 1re intention, chirurgie ; anti-hypertenseurs.

2 – NÉPHROANGIOSCLÉROSE « BÉNIGNE »

- Diagnostic (= faisceau d'arguments) :
  - HTA ancienne mal équilibrée (retentissement viscéral) ;
  - microalbuminurie ou protéinurie modérée ;
  - IR chronique lentement progressive.

CHAPITRE 19 ➤ HYPERTENSION ARTÉRIELLE DE L'ADULTE

Question 130. Module 9

OBJECTIFS

- Expliquer l'épidémiologie de l'hypertension artérielle de l'adulte.
- Connaître les différents modes de mesure de la pression artérielle et les critères qui définissent les différentes formes d'hypertension artérielle (HTA permanente, HTA systolique isolée, HTA blouse blanche, HTA maligne).
- Connaître les notions générales de l'épidémiologie de l'hypertension artérielle et l'influence des facteurs génétiques et environnementaux.
- Réaliser le bilan initial, clinique et paraclinique, d'une hypertension artérielle de l'adulte selon les recommandations de l'ANAES.
- Apprécier les signes de gravité et le pronostic à long terme.
- Identifier l'hypertension artérielle maligne et les urgences hypertensives imposant des décisions thérapeutiques immédiates et/ou une hospitalisation en urgence.
- Savoir expliquer les différentes complications de l'hypertension artérielle.
- Savoir diagnostiquer les principales causes d'hypertension artérielle secondaires.
- Expliquer les principaux mécanismes physiopathologiques impliqués.
- Analyser et hiérarchiser les manifestations cliniques et/ou anomalies biologiques devant faire évoquer une hypertension artérielle d'origine rénale ou rénovasculaire.
- Argumenter les procédures diagnostiques de première intention.
- Connaître les principales classes thérapeutiques.

I. ÉPIDÉMIOLOGIE DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE DE L'ADULTE

A. Mortalité cardiovasculaire

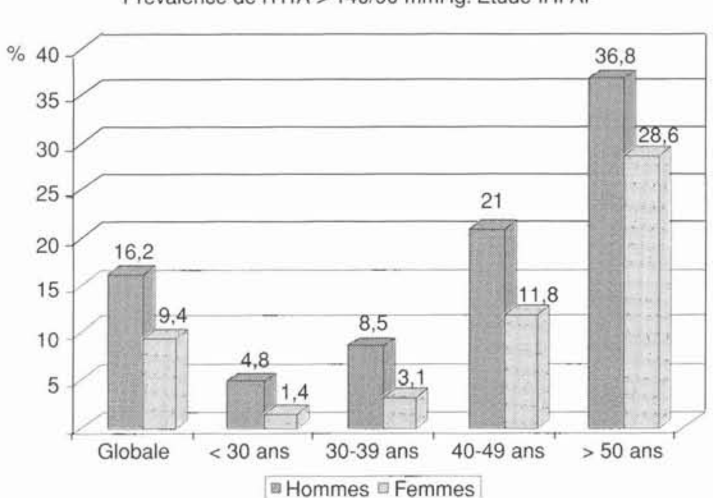
Selon l'INSERM, les maladies cardiovasculaires sont responsables de 176 000 décès chaque année en France (33 % de la mortalité globale). Les maladies cardio-

vasculaires sont la 1re cause de mortalité chez la femme (31,5 pour 10 000) et la 2e cause chez l'homme (27,9 pour 10 000) après les cancers (31,5 pour 10 000).

Depuis la fin des années 1960, **la mortalité cardiovasculaire a progressivement diminué en France** et dans l'ensemble des pays occidentaux. Cette diminution de la morbi-mortalité cardiovasculaire est en partie attribuable aux mesures de prévention cardiovasculaire, y compris le traitement de l'hypertension artérielle.

B. Épidémiologie de l'hypertension artérielle en France

En France, environ 8 millions de patients sont atteints d'hypertension artérielle (ANAES 2003). La prévalence de l'HTA est élevée et augmente significativement avec l'âge, avec jusqu'à 65 ans un excès de prévalence chez l'homme par rapport à la femme (cf. figure 1). Après 65 ans, cette tendance s'inverse avec une prévalence de l'hypertension artérielle notamment systolique, plus importante chez la femme.



30 000 salariés âgés de 18 à 64 ans examinés en médecine du travail

Lang T *et al.*, *Hypertension*, 2001 ; 38 : 449

Les résultats de la prise en charge de l'HTA sont globalement médiocres et insuffisants. En moyenne, **30 % des hommes et 50 % des femmes** hypertendus et traités, ont des valeurs tensionnelles dans les cibles recommandées.

C. Implications économiques de santé publique

En raison de la forte prévalence de l'HTA en France et de son impact comme facteur de risque de mortalité cardiovasculaire, le traitement de l'HTA représente un **enjeu économique** important. Les dépenses de soins de villes des hypertendus, sont le double de celles des sujets non hypertendus. L'HTA est le motif de consultation de 11,3 % des consultations médicales et les traitements médicaux anti-hypertenseurs représentent 12 % de l'ensemble de la prescription pharmaceutique (4 milliards d'euros en 2002). Malgré ces coûts importants, le traitement de l'HTA est loin d'être optimal et en particulier dans les sous groupes de patients les plus à risque (sujets âgés, sujets diabétiques et insuffisants rénaux).

Ces résultats non optimaux résultent de plusieurs facteurs, en particulier :
- la mauvaise **perception du risque associé à l'HTA** dans la population générale et chez les praticiens ;
- la **mauvaise diffusion des recommandations** de prise en charge et de traitement auprès des professionnels de santé ;
- **une mauvaise approche de la prévention cardiovasculaire** dans son ensemble, qui privilégie l'approche classique dichotomique normotension/hypertension, alors que la prévention cardiovasculaire la plus efficace passe par l'estimation globale du risque absolu et la prise en charge de l'ensemble des facteurs de risque associés.

II. DÉFINITION DE L'HTA

L'augmentation du risque de morbi-mortalité cardiovasculaire est directement corrélée à l'élévation de la pression artérielle, selon une relation continue au-dessus de 115/75 mmHg.

Au-delà de 50 ans et à niveau de pression artérielle moyenne identique, la pression artérielle systolique est un facteur pronostique plus important que la pression artérielle diastolique. De ce fait, la pression pulsée (anciennement appelée pression différentielle) est aussi un facteur prédictif du risque cardiovasculaire et ceci d'autant plus que les sujets sont âgés.

La **relation continue entre le niveau de pression artérielle et le risque cardiovasculaire**, rend difficile la détermination d'un seuil précis définissant l'HTA.

L'HTA est donc définie de façon arbitraire par une **PA systolique ≥ 140 mmHg et/ou une PA diastolique ≥ 90 mmHg, mesurée au cabinet médical et confirmée au minimum par 2 mesures au cours de 3 consultations sur 3 à 6 mois**.

La décision de la prise en charge du patient hypertendu repose à la fois sur les valeurs de la pression artérielle et sur le niveau de risque cardiovasculaire global (RCV).

Tableau 1. Classification des niveaux de pression artérielle optimale, normale, normale haute, HTA systolo-diastolique et HTA systolique isolée (d'après OMS 1999, ESH 2003, BHS 2004, HAS 2005)

Définitions	PA systolique	PA diastolique
PA optimale	< 120 mm Hg	< 80 mmHg
PA normale	120-129 mmHg	80-84 mmHg
PA normale haute	130-139 mmHg	85-89 mmHg
HTA		
• Grade 1 (légère)	140-159 mmHg	90-99 mmHg
• Grade 2 (modérée)	160-179 mmHg	100-109 mmHg
• Grade 3 (sévère)	> 180 mmHg	> 110 mmHg
HTA systolique isolée		
• Grade 1	140-159 mmHg	< 90 mmHg
• Grade 2	> 160 mmHg	< 90 mmHg

III. MESURES DE LA PRESSION ARTÉRIELLE

A. Mesure au cabinet médical

La mesure de la pression artérielle au cabinet sera effectuée au moyen d'un appareil validé avec un brassard adapté à la taille du bras, chez un patient en position couchée ou en position assise depuis plusieurs minutes et en veillant à une position correcte du bras, le brassard de mesure devant être au niveau du cœur.

Au minimum 2 mesures devront être faites à quelques minutes d'intervalle au cours de la même consultation. Le chiffre de pression artérielle retenu sera la moyenne des mesures effectuées.

La mesure doit être faite à chaque bras, au moins lors de la 1re consultation. Si l'anisotension est confirmée, la pression artérielle doit être ultérieurement mesurée du côté où elle est la plus élevée.

La recherche d'une hypotension orthostatique est conseillée chez tout hypertendu et indispensable chez les sujets âgés de plus de 65 ans et les patients diabétiques.

Pour la mesure au cabinet, les appareils à mercure sont la référence, mais sont amenés à disparaître progressivement en raison de la législation sur l'environnement.

En remplacement, les appareils électroniques validés peuvent être utilisés (une liste d'appareils d'auto-mesure recommandés aux praticiens est régulièrement mise à jour sur le site de l'AFSSAPS www.afssaps.gov.fr.

B. Auto-mesure tensionnelle et mesure ambulatoire sur 24 heures (MAPA)

L'auto-mesure et la MAPA permettent de corriger les erreurs diagnostiques par excès (HTA blouse blanche) ou par défaut (HTA masquée ou ambulatoire isolée). Leur valeur pronostique apparaît supérieure à celle de la mesure effectuée au cabinet médical.

Il est recommandé de s'assurer de la permanence de l'hypertension artérielle par une mesure de la pression en dehors du cabinet médical (automesure ou MAPA) dans les situations suivantes :

- chiffre de pression artérielle compris entre 140-179/90-109 mmHg en l'absence d'une atteinte des organes cibles, d'antécédents cardio- ou cérébro-vasculaires, de diabète ou d'insuffisance rénale lors du bilan initial ;
- chez le sujet âgé de plus de 65 ans, en cas de variabilité tensionnelle importante.

En authentifiant la permanence de l'HTA, l'automesure évite les traitements antihypertenseurs par excès.

Chez les autres patients, la mesure de la pression artérielle en dehors du cabinet médical à visée diagnostique n'est pas justifiée, mais garde un intérêt dans le suivi notamment en cas de symptômes évoquant une **hypotension orthostatique**, une **variabilité inhabituelle** de la PA, une HTA chez la **femme enceinte**, une **HTA résistante** et dans l'évaluation **thérapeutique.**

L'interprétation de l'automesure demeure un acte médical. Chez le patient éduqué, elle contribue à améliorer l'observance au traitement. L'automesure doit être

préférentiellement effectuée avec un appareil de mesure humérale, à choisir parmi la liste des appareils validés du site de l'AFSSAPS (www.afssaps.gouv.fr).

Les seuils de PAS et PAD définissant une hypertension artérielle par automesure tensionnelle et la MAPA, sont les suivants :

- **auto-mesure et MAPA éveil > 135/85 mmHg** ;
- **MAPA sommeil > 120/70 mmHg** ;
- **MAPA 24 heures > 130/80 mmHg (HAS 2005).**

C. HTA blouse blanche

L'HTA blouse blanche se définie par une pression artérielle ≥ 140 mmHg et/ou ≥ 80 mmHg au cabinet, lors de mesures répétées, alors que la PA mesurée à domicile (auto-mesure ou MAPA) est inférieure au seuil définit plus haut.

Chez ces patients, le risque de devenir hypertendu permanent semble supérieur à celui de la population générale. Les patients ayant une HTA blouse blanche devraient être suivis par des mesures en dehors du cabinet médical une fois par an.[1]

IV. ÉVALUATION DU PATIENT HYPERTENDU

A. Évaluation initiale

L'évaluation initiale d'un patient hypertendu a pour objectif de rechercher les facteurs de risque associés, une atteinte des organes cibles et de ne pas méconnaître une HTA secondaire. Les examens complémentaires recommandés dans le cadre du bilan initial, sont :

- **créatinine plasmatique** et estimation de la filtration glomérulaire par une formule validée (par exemple Cockcroft) ;
- **bandelette réactive urinaire** à la recherche d'une protéinurie et/ou hématurie et quantification si positivité ;
- **kaliémie**, (prélèvement sanguin sans garrot) ;
- **glycémie, cholestérol total et HDL, triglycérides**, calcul du cholestérol **LDL** par la formule de Friedewald (prélèvement à jeun) ;
- **électrocardiogramme**.

La décision et la stratégie thérapeutique sont fondées sur le niveau de pression artérielle et le risque cardiovasculaire global évalué à partir de l'interrogatoire (antécédents personnels et familiaux), de l'examen clinique et des examens para-cliniques avec recherche de facteurs de risque d'atteinte des organes cibles et de maladies cardiovasculaires, cérébro-vasculaires ou rénales associées.

1. Mesure de la pression artérielle à l'effort, la valeur diagnostique ou pronostique isolée de la pression artérielle à l'effort n'est pas démontrée. La principale indication du test d'effort, est la recherche d'une ischémie coronarienne silencieuse chez le patient hypertendu asymptomatique et à risque cardiovasculaire élevé, tout particulièrement le diabétique.

B. Recherche des facteurs de risque permettant l'estimation du risque cardiovasculaire global (HAS 2005)

- **Âge** (> 50 ans chez l'homme et 60 ans chez la femme).
- **Tabagisme** (en cours ou arrêté depuis moins de 3 ans).
- **Antécédents familiaux d'accident cardiovasculaire précoce** :
  - infarctus du myocarde ou de mort subite avant 55 ans chez le père ou un autre parent du 1er degré de sexe masculin ;
  - infarctus du myocarde ou de mort subite avant 65 ans chez la mère ou une parente du 1er degré ;
  - AVC précoce < 45 ans.
- **Diabète de type 2** (traité ou pas).
- **Dyslipidémie** :
  - LDL cholestérol > 1,60 g/L = 4,1 mmol/L ;
  - HDL cholestérol ≤ 0,40 g/L (1 mmol/L) quel que soit le sexe[1].

En revanche, l'obésité (en particulier obésité androïde), la sédentarité et la consommation d'alcool sont davantage reconnues comme des facteurs favorisant la survenue d'une HTA que des facteurs de risque de complication CV.

C. Atteinte des organes cibles

- L'hypertrophie ventriculaire gauche à l'ECG.
- Micro-albuminurie : 30-300 mg/j.

D. Maladies cardiovasculaires et rénales associées

- Insuffisance rénale (filtration glomérulaire estimée < 60 ml/min) ou protéinurie > 500 mg/jour.
- Accident vasculaire cérébral.
- Insuffisance coronaire.
- Artériopathie des membres inférieurs.

E. Évaluation des autres facteurs de risque

L'évaluation systématique des autres facteurs de risque, (par exemple micro-albuminurie chez le patient non diabétique, HVG échographique, épaisseur intima-média carotidienne, CRP ultrasensible), n'est pas recommandée. Ces examens peuvent être recherchés dans des cas spécifiques en fonction de l'orientation clinique.

L'échocardiographie est réservée au patient hypertendu symptomatique (douleurs thoraciques, dyspnée d'effort) ou ayant un souffle cardiaque ou encore en cas d'anomalie de l'électrocardiogramme (troubles de la repolarisation, bloc de branche gauche).

1. Formule de Friedwald : si la triglycéridémie est inférieure à 4 g/l (4,6 mmol/l), LDL cholestérol en g/l = cholestérol total en g/l – HDL cholestérol en g/l – triglycérides/5 en g/l.

F. Stratification du risque

Au terme de cette analyse prenant en compte les facteurs de risque cardiovasculaires, l'atteinte des organes cibles et les maladies cardiovasculaires, on est en mesure de préciser si le patient présente un niveau de risque faible, modéré ou élevé (tableau 2).

- Sont considérés, comme en prévention secondaire (risque cardiovasculaire très élevé) et quel que soit le niveau de pression artérielle, les patients ayant :
  - un diabète ;
  - et/ou une maladie cardiovasculaire (coronaropathie, antécédents d'AVC, artériopathie des membres inférieurs) ;
  - et/ou une insuffisance rénale.

Tableau 2. Récapitulatif de la stratification du risque

	HTA légère	HTA modérée	HTA sévère
0 FR	Risque faible	Risque moyen	Risque élevé
1-2 FR	Risque moyen	Risque moyen	Risque élevé
3 FR ou atteinte d'un organe-cible Maladie CV* ou diabète ou atteinte rénale**	Risque élevé	Risque élevé	Risque élevé

FR = facteur de risque.
* maladie CV = ATCD d'AVC, ins. coronaire, artériopathie.
** atteinte rénale = protéinurie > 300 mg/j ou insuffisance rénale (DFG estimé < 60 ml/min).

G. Recherche d'une HTA secondaire

La liste des causes identifiables d'HTA est longue mais leur fréquence dans la population générale des hypertendus tout-venant est faible, inférieure à 5-10 % ; celle des causes curables est de l'ordre de 1 %.

La recherche d'une HTA secondaire par des tests biologiques spécifiques ou d'imagerie, ne sera envisagée que si l'interrogatoire, l'examen clinique ou les examens systématiques recommandés apportent une orientation étiologique, qu'il sera alors nécessaire de confirmer ou en cas de résistance de l'HTA au traitement.

Les principales causes d'HTA secondaires sont (liste non exhaustive) :

- Obésité (index de masse corporelle > 30 kg/m^2) abdominale (périmètre > 102 cm chez l'homme, 88 cm chez la femme).
- Syndrome d'apnée du sommeil.
- Consommation excessive d'alcool (plus de 3 verres de vin par jour chez l'homme et 2 verres par jour chez la femme).
- Maladie rénale et insuffisance rénale.
- Sténose de l'artère rénale.
- Coarctation de l'aorte (passée inaperçue dans l'enfance).
- Hyperminéralocorticisme (hyperaldostéronisme primitif essentiellement).
- HTA iatrogène (AINS, pilule contraceptive hormonale, glucocorticoïdes, ciclosporine et tacrolimus, anti-dépresseurs, vasoconstricteurs nasaux).

- HTA toxique (réglisse, ectasy, amphétamine, cocaïne).
- Phéochromocytome.
- Dysthyroïdie.
- Formes rares monogéniques d'HTA.

Tableau 3. Situations orientant vers une cause spécifique d'HTA

Contexte	Causes potentielles
Protéinurie, hématurie, insuffisance rénale.	Néphropathies.
HTA chez l'adulte jeune ou l'adolescent, HTA résistante, flash OAP, athéromatose diffuse, asymétrie de taille des reins, IRA sous IEC ou ARA2.	Sténose de l'artère rénale.
Hypokaliémie spontanée ou induite, HTA résistante.	Hyperminéralocorticisme (hyperaldostéronisme primitif surtout).
Hypersomnie diurne, élévation nocturne de la PA, céphalée, surpoids, ronchopathie, pause respiratoire nocturne.	Syndrome d'apnée obstructive du sommeil.
Triade « céphalées + palpitations + sueurs ».	Phéochromocytome.

V. STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES

L'objectif principal de la prise en charge du patient hypertendu, est de réduire sa morbidité et sa mortalité cardiovasculaire et rénale à long terme.

La stratégie thérapeutique sera adaptée en fonction du niveau de pression artérielle et du niveau de risque cardiovasculaire et rénal du patient, évalué à partir de facteurs de risque et du retentissement viscéral de l'HTA.

Le bénéfice du traitement anti-hypertenseur est avant tout corrélé à la baisse des chiffres tensionnels.

Dans le cas d'une HTA non compliquée, les objectifs tensionnels sont **une PA < 140 mmHg pour la PAS et 90 mmHg pour la PAD**. Ces cibles sont valables chez tout hypertendu âgé de 16 à 80 ans.

Chez le patient âgé, cet objectif peut être toutefois modulé en fonction du niveau de pression artérielle initiale. Si la pression artérielle initiale est très élevée, une diminution de 20 à 30 mmHg par rapport à la valeur initiale, est considérée comme un résultat acceptable. Au-delà de 80 ans, l'objectif thérapeutique est d'atteindre une PAS < 150 mmHg.

Chez le patient **diabétique**, l'objectif tensionnel est < 130/80 mmHg.

Chez le patient insuffisant rénal, l'objectif est une PA < 130/80 mmHg **et une protéinurie au moins < 0,5 g/jour**.

VI. TRAITEMENTS NON PHARMACOLOGIQUES

Des mesures hygiéno-diététiques sont recommandés chez tous les patients hypertendus, quel que soit le niveau tensionnel, avec ou sans traitement pharmaco-

logique associé. Au niveau individuel, ces mesures doivent être hiérarchisées et étalées dans le temps.

Ces mesures hygiéno-diététiques comprennent :

- **l'arrêt du tabac** associé si besoin à un accompagnement du sevrage tabagique ;
- **une réduction du poids** en cas de surcharge pondérale ou d'obésité, de façon à maintenir l'IMC en dessous de 25 kg/m^2 ;
- la pratique d'une **activité physique régulière** d'au moins 30 minutes/jour 3 fois par semaine ;
- diminution de la consommation en **chlorure de sodium** en dessous de 6 g/jour ;
- limiter la consommation **d'alcool** à moins de 3 verres de vin ou équivalent par jour chez l'homme et 2 verres de vin ou équivalent par jour chez la femme ;
- **régime alimentaire** riche en fruits et légumes et pauvre en graisses totales et saturées.

La mise en œuvre de ces mesures ne doit pas retarder l'initiation d'un traitement pharmacologique s'il est nécessaire, en particulier chez des patients dont la PA et le risque cardiovasculaire sont élevés.

VII. TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES

A. Choix des anti-hypertenseurs

La protection cardiovasculaire est avant tout dépendante de la réduction tensionnelle aux objectifs fixés, quelle que soit la classe d'anti-hypertenseurs utilisée.

Dans l'HTA essentielle non compliquée, 5 classes d'anti-hypertenseurs dits « ABCD » (A = Antagonistes de l'angiotensine : IEC ou ARA2 ; B = Béta-bloqueurs ; C = Calcium bloqueurs ; D = diurétiques thiazidiques) ont montré un bénéfice sur la morbi-mortalité cardiovasculaire, dans les grands essais cliniques. Les données cliniques les plus anciennes et les plus nombreuses concernent les diurétiques thiazidiques et les béta-bloqueurs. À ce jour, les nouvelles classes d'anti-hypertenseurs (bloqueurs des canaux calcium, IEC et antagonistes de l'angiotensine 2) n'ont pas fait la preuve d'une efficacité supérieure chez l'hypertendu essentiel non compliqué.

Le choix d'une classe thérapeutique ou d'une association thérapeutique, sera adapté à chaque patient en fonction :

- des indications préférentielles de certaines classes d'anti-hypertenseurs dans des situations cliniques particulières (voir tableau) ;
- de l'efficacité de la tolérance des médicaments déjà pris par le patient ;
- de l'existence de co-morbidité pouvant justifier ou contre-indiquer certains anti-hypertenseurs ;
- du coût du traitement et de sa surveillance.

Tableau 4. Indications préférentielles du traitement anti-hypertenseur en cas d'HTA compliquée

Contexte	Indications préférentielles	Bénéfice attendu sur
Sujet âgé, HTA systolique	Thiazide, BCC (DHP)	AVC AVC
Néphropathie protéinurique N. diabétique (type 1) N. diabétique (type 2) N. non diabétiques	 IEC ARA2 IEC	 Progression IR Progression IR Progression IR
Post-infarctus	IEC, BB, antialdostérone	Mortalité Mortalité Mortalité
Haut risque coronaire (prévention secondaire)	IEC	Événements CV
Insuffisance cardiaque	Diurétique IEC (ARA2 si intolérance) BB antialdostérone	 Mortalité Mortalité Mortalité
Hypertrophie ventriculaire gauche	ARA2	Morbi-mortalité CV Régression HVG
ATCD d'AVC	Thiazide + IEC	Récidive AVC

Pour favoriser l'observance, la mono-prise sera préférée avec une médication à longue durée d'action.

Les recommandations européennes (ESH 2003, HAS 2005) recommandent en première intention une des 4 classes d'anti-hypertenseurs majeurs (ABCD) dans la prise en charge d'un hypertendu essentiel non compliqué.

Sur la base de l'étude ALLHAT, les recommandations américaines (JNC7) préconisent un diurétique thiazidique en première intention chez les patients hypertendus essentiels non compliqués.

Chez les patients de race noire, l'hypertension apparaît plus sensible aux diurétiques et aux bloqueurs des canaux calcium, qu'aux antagonistes de l'angiotensine (IEC, ARA2) ou aux béta-bloqueurs. Diurétiques et bloqueurs des canaux calcium seront donc proposés préférentiellement chez ces patients, en l'absence d'indication spécifique (par exemple IEC en cas d'atteinte rénale)[1].

B. Stratégies d'adaptation du traitement médicamenteux

Le traitement initial fait appel à une monothérapie. Cependant, une association fixe d'anti-hypertenseurs à doses faibles ayant l'AMM en première intention pour indication HTA, peut également être proposée.

1. En cas de prescription d'un traitement par IEC ou ARA2, il est recommandé de vérifier la créatinine et le potassium plasmatiques, dans un délai de 7 à 10 jours après le début du traitement et lors de chaque changement de posologie. Si la créatinine s'élève de plus de 25 %, il faut arrêter l'IEC ou l'ARA2 et référer le patient à un spécialiste.

En cas de réponse tensionnelle insuffisante à une monothérapie à dose optimale, une association d'antihypertenseurs avec un 2e médicament sera instaurée après un délai d'au moins 4 à 6 semaines. L'association d'anti-hypertenseurs pourra être instaurée dans un délai plus court chez les patients suivants :

- PA > 180/110 mmHg, quel que soit le nombre de facteurs de risque cardiovasculaire associé.
- Chez les patients avec une PA à 140-179/90-109 mmHg, et un risque cardiovasculaire élevé.

Chez la plupart des patients (environ 2/3) une association d'antihypertenseurs à dose optimale sera nécessaire pour l'obtention d'un contrôle tensionnel adéquat (< la cible).

C. Choix d'une association thérapeutique

Lors de l'instauration d'une association médicamenteuse, il faut choisir les associations qui se sont révélées efficaces (effet additif ou potentialisation) et bien tolérées d'un point de vue pharmacologique et qui ont été validées par les études cliniques.

Pour la Haute Autorité de Santé (HAS) 2005, les associations préférentielles sont :

- **D + B ou D + A ou D + C.**
- **B + C.**
- **A + C.**

En revanche les IEC et les ARA2 ne semblent pas avoir d'effet antihypertenseur additif.

En pratique, les diurétiques thiazidiques sont synergiques avec chacune des 4 autres classes majeures et devraient être privilégiés soit en 1re soit en 2e intention.

Les autres classes d'anti-hypertenseurs (alpha-bloqueurs, anti-hypertenseurs centraux, vasodilatateurs) n'ont pas démontrées leur efficacité sur la morbi-mortalité cardiovasculaire dans des essais contrôlés et ne sont donc pas recommandées dans les phases initiales du traitement. Ces classes peuvent cependant aider à atteindre l'objectif tensionnel en cas d'effets indésirables des médicaments ABCD ou après le stade de quadrithérapie.

VIII. DÉCISION DE TRAITEMENT

A. Décision rapide

Le traitement médicamenteux antihypertenseur associé aux mesures hygiéno-diététiques, se justifie **d'emblée** chez les patients hypertendus confirmés :

- **en prévention primaire** lorsque la PA est > 180/110 mmHg ou lorsque la PA est comprise entre 140-179/90-109 mmHg chez un patient à risque cardiovasculaire élevé ;
- **en prévention secondaire**, en cas de diabète, insuffisance rénale ou maladie cardiovasculaire avérée, pour atteindre l'objectif tensionnel.

B. Décision différée de traitement médicamenteux

Chez les patients dont la PA est comprise entre 140-179/90-109 mmHg, il peut être nécessaire de **confirmer l'HTA au moyen de l'auto-mesure ou de la MAPA**.

Si l'HTA est confirmée et **en l'absence de facteur de risque cardiovasculaire**, un traitement **non médicamenteux** est mis en place et réévalué dans **un délai de 6 mois**. Si l'objectif tensionnel n'est pas atteint dans ce délai de 6 mois, le traitement médicamenteux doit être débuté.

Si l'HTA est confirmée **avec un à deux facteurs de risque cardiovasculaire** associés, le traitement non médicamenteux doit être instauré et le patient réévalué dans **un délai de 3 mois**. Si l'objectif tensionnel n'est pas atteint dans ce délai de 3 mois, le traitement médicamenteux doit être débuté.

Si l'HTA n'est pas confirmée, une surveillance de la pression artérielle s'impose et le traitement des autres facteurs de risque cardiovasculaires est indiqué.

C. Autres traitements pharmacologiques du risque cardiovasculaire global

Pour l'HAS 2005, chez l'hypertendu non diabétique en prévention primaire, une **statine** est proposée en cas d'hypercholestérolémie associée (LDL > 1,6 g/L + 1 facteur de risque ou LDL > 1,3 g/L + 2 facteurs de risque en plus de l'HTA).

Un traitement par aspirine à dose faible 75 mg/jour, est recommandé en prévention secondaire après avoir vérifié l'absence de contre-indication. Le traitement ne peut être débuté que lorsque la pression artérielle est contrôlée (en raison du risque augmenté d'hémorragie cérébrale chez l'hypertendu non contrôlé).

Les traitements vitaminiques (A, E) sont inutiles et ne doivent pas être prescrits.

IX. HTA RÉSISTANTE

Une HTA est considérée comme résistante en cas de persistance de la pression artérielle au-dessus de l'objectif tensionnel (140/90 ou 130/80 mmHg suivant la situation considérée), malgré un traitement pharmacologique associant au moins 3 classes thérapeutiques dont 1 diurétique et des mesures hygiéno-diététiques. L'HTA résistante doit être confirmée par une MAPA ou une auto-mesure.

Des facteurs de résistance peuvent être facilement identifiés et seront recherchés et corrigés :

- Observance insuffisante.
- Erreur de mesure de la pression artérielle, par exemple brassard non adapté à la taille du bras du patient.
- Cause iatrogène (stéroïdes, anti-inflammatoires, contraceptifs oraux, traitements anti-dépresseurs, etc.).
- Consommation d'alcool excessive.
- Syndrome d'apnée obstructive du sommeil.
- Surcharge volémique, rétention hydrosodée liée à une insuffisance rénale, une consommation de sel excessive, des doses de diurétiques inadaptées.
- Doses inadéquates des anti-hypertenseurs.

Si malgré la correction de ces facteurs, l'objectif tensionnel n'est pas atteint dans un délai de 3 à 6 mois de trithérapie, le patient doit être adressé à une équipe spécialisée afin de compléter l'enquête étiologique à la recherche d'une cause secondaire d'HTA et d'adapter le protocole thérapeutique.

X. FRÉQUENCE DE SUIVI

Chez un patient équilibré, la fréquence des consultations dépend avant tout de son niveau de pression artérielle, de l'évolution du risque cardiovasculaire selon une approche globale (équilibre du diabète, dyslipidémie, etc.) :

- Chez un patient équilibré sans risque cardiovasculaire élevé, une **consultation tous les 6 mois** est suffisante.
- Chez les patients non équilibrés ou ayant un risque cardiovasculaire élevé ou un niveau social défavorisé, un suivi plus rapproché semble souhaitable, par exemple **tous les 3 mois**.

L'objectif des consultations est de vérifier :

- le niveau tensionnel et de la cible et d'adapter le traitement en fonction ;
- la tolérance du traitement et la recherche d'effets indésirables ;
- l'observance (du traitement pharmacologique et des mesures hygiéno-diététiques) ;
- l'absence de retentissement clinique de l'hypertension artérielle et l'absence de nouveaux facteurs de risque.

Tableau 5. Paramètres et périodicité de la surveillance du patient hypertendu

Paramètre	Périodicité de la surveillance
Pression artérielle.	3 à 6 mois.
Examen cardiovasculaire.	3 à 6 mois, plus souvent si symptômes.
Bandelette urinaire.	1 an.
Créatinine plasmatique.	1 an, avant et 10 jours après instauration ou changement de dose d'un IEC/ARA2.
Glycémie.	3 ans, plus souvent si prise de poids.
Cholestérol total et HDL, triglycéridémie.	3 ans, plus souvent si prise de poids.
ECG.	3 ans, plus souvent en cas de signe d'appel cardiaque.

XI. SITUATIONS PARTICULIÈRES

A. Sujet âgé et hypertension systolique isolée

L'HTA systolique est plus fréquente chez le sujet âgé. Elle nécessite la même prise en charge que l'HTA systolo-diastolique.

La réduction de la pression artérielle systolique diminue l'incidence des événements cardiovasculaires, l'insuffisance cardiaque, les AVC et le risque de

démence chez le sujet âgé (> 60 ans et ceci jusqu'à l'âge de 80 ans) dans l'HTA systolique isolée et l'HTA systolo-diastolique.

Au-delà de 80 ans, les bénéfices du traitement anti-hypertenseurs sont encore en cours d'évaluation mais les données préliminaires (étude HYVET-PILOT) sont en faveur de l'intervention thérapeutique en raison d'un bénéfice sur la prévention des AVC.

L'objectif théorique du traitement anti-hypertenseur chez l'hypertendu âgé jusqu'à 80 ans, est l'obtention d'une pression artérielle < 140/90 mmHg. Cet objectif peut être toutefois modulé en fonction du niveau de pression artérielle initial. Si cette PA est très élevée, une diminution de 20 à 30 mmHg par rapport à la valeur initiale est un résultat acceptable.

Au-delà de 80 ans, l'objectif thérapeutique est l'obtention d'une PAS < 150 mmHg.

En raison de la variabilité tensionnelle plus importante chez le sujet âgé et de la grande fréquence de l'effet blouse blanche, il est recommandé de ne prescrire un traitement anti-hypertenseur chez les sujets âgés, qu'après confirmation de l'HTA par une auto-mesure ou une mesure ambulatoire et ceci d'autant plus que l'âge est avancé.

Dans cette tranche d'âge, le traitement non médicamenteux a fait la preuve de son efficacité mais il est difficile à mettre en œuvre et il est recommandé de ne pas proposer une restriction sodée trop sévère.

Le traitement anti-hypertenseur sera initié par mono-thérapie à faibles doses, en particulier après 80 ans. Chez le sujet âgé, la baisse de pression artérielle doit être progressive et sera obtenue par une titration prudente avec des paliers plus espacés.

Au-delà de 80 ans, il est recommandé de ne pas dépasser la prescription de plus de 3 anti-hypertenseurs et de se contenter d'une baisse tensionnelle obtenue avec ces thérapeutiques.

En dehors des cas particuliers, les classes thérapeutiques recommandées en première intention chez le sujet âgé, sont les diurétiques thiazidiques et les bloqueurs des canaux calcium (dihydropyridines à longue durée d'action).

Chez les patients âgés, l'utilisation de certaines classes thérapeutiques comme les diurétiques thiazidiques, les IEC, les ARA2, justifie une surveillance régulière de la fonction rénale et de la kaliémie, notamment en cas de prescription conjointe de médicaments à potentiel néphrotoxique (AINS et COXIBs).

Sous traitement, la recherche d'une hypotension orthostatique, doit être systématique lors de chaque mesure tensionnelle.

Une évaluation régulière du fonctionnement cognitif est recommandé chez l'hypertendu de plus de 70 ans, au moyen d'une échelle MMSE en raison du risque de survenue de démence et afin de bien apprécier l'observance thérapeutique. En cas de MMSE < 24, il est recommandé d'adresser le patient à un spécialiste.

Chez un sujet âgé, lorsqu'un examen échographique est demandé pour un autre motif que l'HTA, il est souhaitable de profiter de cet examen pour vérifier l'absence d'anévrysme de l'aorte, compte tenu de la haute prévalence de cette lésion chez le sujet âgé.

B. Antécédents d'accident vasculaire cérébral

En cas d'antécédents d'AVC, il est recommandé d'utiliser préférentiellement des diurétiques thiazidiques ou une association thiazides et IEC que le patient soit initialement hyper- ou normotendu. Chez ces patients, il est recommandé de traiter l'HTA avec les mêmes objectifs tensionnels que la population générale.

C. HTA et pathologie cardiaque

Chez le patient hypertendu et coronarien, les classes thérapeutiques recommandées en première intention sont les béta-bloqueurs, les IEC et les bloqueurs des canaux calcium.

Les bloqueurs des canaux calcium de courte durée d'action ou en gélules ou d'administration sublinguale ainsi que les alpha-bloqueurs, sont contre-indiqués en raison du risque d'aggravation de l'insuffisance coronaire.

Chez le patient hypertendu et coronarien, l'objectif tensionnel est < 140/90 mmHg et en cas de diabète < 130/80 mmHg.

En cas d'hypertension artérielle avec HVG, les ARA2 sont recommandés en raison de la meilleure régression de l'HVG et l'amélioration du pronostic cardiovasculaire et de la mortalité.

En cas d'insuffisance cardiaque, les IEC (ou en cas d'intolérance aux ARA2 ayant l'AMM dans cette indication), les diurétiques, les béta-bloqueurs (ayant l'AMM dans cette indication) et les anti-aldostérones à faible dose, se sont avérés bénéfiques.

En cas d'insuffisance cardiaque, la conduite de ces traitements nécessite une surveillance régulière de la fonction rénale et de la kaliémie.

D. Patient diabétique

Chez le patient diabétique, le choix du traitement anti-hypertenseur est guidé par deux objectifs principaux : la prévention cardiovasculaire et la néphroprotection.

Chez les patients diabétiques, la baisse de pression artérielle associée à un contrôle strict de la glycémie, permet de réduire le risque de survenue de complications micro- et macro-vasculaires ou leur aggravation.

Le dépistage d'une atteinte rénale chez le sujet diabétique doit être effectué par la mesure de la créatinine plasmatique et du rapport albumine/créatinine sur un échantillon urinaire, au moment du diagnostic puis une fois par an. Si le rapport albumine/créatinine urinaire est augmenté, celui-ci doit être complété par la quantification de la micro-albuminurie sur les urines de 24 h.

L'objectif tensionnel chez le patient diabétique est < 130/80 mmHg. Chez ces patients, une polythérapie est souvent nécessaire pour atteindre l'objectif.

L'HAS 2005 recommande l'un des 5 médicaments ABCD en première intention dans le traitement de l'hypertension artérielle du diabète de type 2. Les résultats des grandes études suggèrent plutôt un avantage préférentiel pour les ARA2 (LIFE) ou les IEC (HOPE).

Chez les patients diabétiques avec une micro-albuminurie ou une protéinurie les bloqueurs du système rénine-angiotensine ont montré un effet néphroprotecteur (IEC dans le diabète de type 1 et ARA2 dans le diabète de type 2. Ces médicaments

doivent donc être privilégiés en première intention chez les patients diabétiques avec une atteinte rénale diabétique.

Chez l'hypertendu diabétique en prévention primaire, une statine est proposée en présence des critères suivants :

- LDL cholestérol > 1,3 g/L ;
- LDL cholestérol > 1,0 g/L + 1 facteur de risque en plus de l'HTA et du diabète et/ou une atteinte rénale et/ou une micro-albuminurie.

Un traitement par aspirine à faible dose 75 mg/jour est recommandé, lorsque la pression artérielle est contrôlée et en l'absence de contre indication.

E. HTA et atteinte rénale

En cas d'atteinte rénale (néphropathie et/ou insuffisance rénale) chez le patient diabétique ou non diabétique, un contrôle tensionnel strict permet de prévenir ou de ralentir l'évolution vers une insuffisance rénale terminale et d'assurer la prévention des complications cardiovasculaires.

Chez le patient avec une néphropathie ou une insuffisance rénale définie par un DFG estimé < 60 ml/mn, l'objectif tensionnel est < 130/80 mmHg voire plus bas si cela est bien toléré.

Chez ces patients, la protéinurie représente le principal facteur de progression et sa réduction constitue donc un objectif thérapeutique. L'objectif opérationnel est l'obtention d'une protéinurie résiduelle la plus basse possible (0) et au moins inférieure à 0,5 g/jour.

En cas de néphropathie définie par une insuffisance rénale (DFG estimé < 60 ml/mn) et/ou une protéinurie supérieure à 0,5 g/jour, il est recommandé de diriger le patient vers un spécialiste pour une prise en charge spécifique et adaptée.

Le contrôle de la pression artérielle à ces cibles nécessite le plus souvent une association thérapeutique. Les classes thérapeutiques recommandées en première intention sont les bloqueurs du système rénine angiotensine, (ARA2 dans les néphropathies du diabète de type 2, IEC dans tous les autres cas, c'est-à-dire néphropathie du diabète de type 1 ou néphropathie non diabétique).

La combinaison avec un régime sans sel et un diurétique est le plus souvent nécessaire (thiazides ou diurétiques de l'anse) selon la fonction rénale résiduelle.

XII. HTA SECONDAIRE

Les causes sont détaillées dans chacune des sections correspondantes pour l'HTA des néphropathies, l'HTA rénovasculaire, l'hyperminéralocorticisme primitif.

A. Les causes rénales d'HTA

Une néphropathie responsable d'HTA sera suggérée par l'existence d'une atteinte rénale familiale (par exemple une polykystose), des antécédents urologiques, des symptômes (dysurie, etc.), une anomalie à la bandelette urinaire (protéinurie ou hématurie microscopique), la notion d'une élévation de la créatinine plasmatique ou d'une baisse de la filtration glomérulaire estimée.

L'hypertension artérielle est fréquente au cours des atteintes parenchymateuses rénales, en particulier au cours des néphropathie glomérulaires, des néphropathies vasculaires, et des polykystoses rénales. L'HTA est moins fréquente au cours des néphropathies interstitielles chroniques. D'une façon générale, la prévalence de l'hypertension artérielle augmente avec la progression de l'insuffisance rénale pour atteindre 80 à 85 % des patients lorsque la filtration glomérulaire est inférieure à 30 ml/mn. En présence d'une insuffisance rénale et d'une baisse de la filtration glomérulaire, la rétention hydrosodée est un facteur important d'apparition et de persistance de l'HTA.

L'HTA est un facteur d'aggravation de l'insuffisance rénale. La baisse de la pression artérielle en dessous de la cible 130/80 mmHg est un objectif thérapeutique essentiel. La réduction de la protéinurie le plus bas possible et en tous cas inférieure à 0,5 g/jour constitue un objectif indépendant du traitement antihypertenseur.

La réduction à la fois de la pression artérielle et de la protéinurie est possible essentiellement avec les médicaments bloqueurs du système rénine angiotensine, c'est-à-dire IEC et/ou les ARA2. L'efficacité de ces médicaments est fortement améliorée par la prescription conjointe d'un régime sans sel mais la prescription d'un diurétique est le plus souvent nécessaire (thiazide ou diurétique de l'anse selon la fonction rénale). Ces médicaments et notamment leur association à doses fortes seront utilisés avec les précautions d'emploi habituelles c'est-à-dire la surveillance de la fonction rénale et du risque d'hyperkaliémie.

B. Les maladies rénovasculaires

La sténose de l'artère rénale est fréquente en particulier chez les sujets âgés et/ou athéromateux ou encore diabétiques de type 2.

La sténose de l'artère rénale doit être tout particulièrement suspectée dans les situations suivantes :

- HTA de début précoce avant 30 ans en l'absence d'histoire familiale notamment chez la jeune femme (évocatrice de fibrodysplasie), ou encore apparition tardive après 55 – 60 ans chez un sujet athéromateux ;
- HTA résistante au traitement ;
- un contexte athéromateux : présence de lésions vasculaires carotide, coronaire, ou sur les membres inférieurs et/ou souffle abdominal ;
- OAP récidivant avec fonction ventriculaire gauche normale (« *flah OAP* ») ;
- insuffisance rénale chronique sans syndrome urinaire ou IR aiguë précipitée par un traitement bloqueur du système rénine angiotensine.

Les examens utiles au diagnostic de sténose de l'artère rénale et leur traitement sont détaillés dans la question 134, chapitre 13.

C. Hyperminéralocorticisme primitif

Il s'agit le plus souvent d'un hyperaldostéronisme primitif, lié à une hyperproduction d'aldostérone à partir de la zone glomérulaire de la corticosurrénale. Le plus souvent, il s'agit d'un adénome se développant dans une surrénale, parfois il s'agit d'une hyperplasie bilatérale des surrénales.

Le diagnostic est généralement évoqué devant une hypokaliémie (< 3,5 mmol/L) avec une kaliurèse inadaptée supérieure à 30 mmol/24 h signant la fuite rénale. Il est donc nécessaire de doser la kaliémie chez tout hypertendu avant l'institution du traitement. On insiste actuellement sur la fréquence des formes normokaliémiques ou démasquées par un traitement diurétique.

Les manifestations cliniques sont pauvres et peu spécifiques : asthénie, crampes musculaires, tétanie, polyurie, plutôt évocatrices d'une hypokaliémie sévère et prolongée.

Le dépistage repose sur l'élévation du rapport aldostérone plasmatique/activité rénine plasmatique associé à une aldostérone plasmatique ou une aldostéronurie augmentée.

La localisation repose sur l'imagerie par scanner mais dans certains cas difficiles, il peut être nécessaire de recourir à un cathétérisme veineux sélectif des veines surrénales pour rechercher une asymétrie sécrétoire.

L'adénome, lésion unilatérale, bénéficie habituellement d'une exérèse chirurgicale, actuellement par laparoscopie. L'hyperplasie bilatérale est traitée médicalement par des antagonistes de l'aldostérone — spironolactone (Aldactone®), éplérénone (INSPRA®) — à forte dose et souvent associés à d'autres antihypertenseurs, notamment bloqueurs des canaux calciques.

D. Le syndrome de Cushing peut être une cause d'hypertension

Le diagnostic est habituellement évident devant la présence d'autres signes cliniques évocateurs d'excès en cortisol. L'HTA est plus souvent associée à une forme sévère de Cushing liée à une sécrétion ectopique paranéoplasique.

E. Le phéochromocytome

Le phéochromocytome est une tumeur rare le plus souvent bénigne qui se développe dans la médullo-surrénale et libère des concentrations élevées d'adrénaline ou de noradrénaline.

L'HTA typiquement évolue par paroxysme, accompagnée de signes suggestifs d'orage adrénergique : sueurs abondantes, céphalées pulsatiles, tachycardie constituent une triade symptomatique hautement spécifique. Parfois s'y ajoutent des signes moins spécifiques : bouffées de chaleur, flush ou au contraire pâleur subite du visage ou encore sensation de striction thoracique. Une hyperglycémie, une hémoconcentration sont possibles.

Le diagnostic repose sur le dosage des métanéphrines urinaires éliminées sur une période de 6 heures ou de 24 heures après une poussée tensionnelle. Les métanéphrines urinaires sont plus spécifiques que les catécholamines ou l'acide vanyl-mandilique urinaires (VMA). Il est souvent nécessaire d'avoir plusieurs dosages car la libération des catécholamines peut être intermittente. En revanche, l'absence d'élévation des métanéphrines urinaires au décours d'une poussée tensionnelle permet quasiment d'exclure le diagnostic.

La tumeur surrénalienne est localisée par l'imagerie scanner ou IRM ou parfois la scintigraphie au MIBG (méthyl-iodo-benzyl-guanidine) se fixant électivement sur le tissu médullo-surrénalien.

Le phéochromocytome peut parfois être en position ectopique, extrasurrénalienne (para-gangliome) et/ou s'associer à d'autres tumeurs par exemple thyroïdienne ou parathyroïdienne dans le cadre d'un syndrome de néoplasie endocrinienne multiple (NEM) ou rénales et rétiniennes au cours d'une maladie de Von-Hippel-Lindau.

Le traitement est chirurgical mais les phéochromocytomes peuvent parfois récidiver.

F. La coarctation aortique

La coarctation est une sténose congénitale de l'isthme de l'aorte située après l'artère sous clavière gauche. Cette sténose entraîne une HTA dans le territoire brachio-céphalique.

Le diagnostic est évoqué le plus souvent chez un enfant ou un adulte jeune devant l'abolition des pouls fémoraux. Cliniquement il peut exister un souffle systolique au niveau de la sténose et il existe habituellement une circulation collatérale artérielle anormalement développée sur le thorax.

Le diagnostic repose sur l'angio-RMN et le traitement est chirurgical.

G. Les médicaments ou toxiques

Certains médicaments ou toxiques peuvent induire ou aggraver une hypertension artérielle :

- Les contraceptifs oraux augmentent de façon dose-dépendante la pression artérielle de quelques mmHg. Avec les anciens contraceptifs oraux fortement dosés, 3 à 5 % des femmes développaient une hypertension artérielle qui régressait dans les mois suivants l'interruption de cette contraception.
- En revanche, le traitement hormonal substitutif ne modifie pas sensiblement la pression artérielle et peut être prescrit chez une femme hypertendue en l'absence de contre-indication d'autre nature.
- La consommation excessive d'alcool est un facteur important de survenue d'hypertension artérielle. Chez les sujets hypertendus, la consommation d'éthanol ne devrait pas dépasser 30 ml chez l'homme, 20 ml chez la femme. Ces quantités n'augmentent pas la pression artérielle et sont même associées à un risque réduit de cardiopathie ischémique.
- Les glucocorticoïdes, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les inhibiteurs sélectifs de la COX2 (COXIBs) interfèrent avec l'action antihypertensive des diurétiques et des bloqueurs du système rénine angiotensine. Ils peuvent déséquilibrer une pression artérielle qui était normalisée antérieurement.
- Les sympathomimétiques (vasoconstricteurs nasaux), la ciclosporine et le tacrolimus (anticalcineurine), la cocaïne, l'érythropoïétine via l'augmentation de la masse globulaire, l'Indinavir (antiviral) sont susceptibles d'augmenter la pression artérielle et de déclencher une véritable HTA.
- Les substances contenant de l'acide glycérhétinique (réglisse, antésite, zan, pastis sans alcool) sont responsables d'un syndrome HTA-hypokaliémie parfois sévère. Ces substances bloquent l'activité de la 11-béta-hydroxy-stéroïde déshydrogénase de type 2 (11 béta-HSD2) une enzyme qui, dans

le rein, inactive le cortisol et l'empêche de se lier aux récepteurs aux minéralocorticoïdes. En cas de dysfonction de 11-HSD2, le cortisol active le récepteur aux minéralocorticoïdes entraînant une HTA par rétention hydrosodée et une hypokaliémie par fuite urinaire de potassium.

XIII. ANNEXES : PHARMACOLOGIE DES ANTIHYPERTENSEURS

A. Diurétiques

Les diurétiques utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle appartiennent essentiellement à la classe des diurétiques thiazidiques (hydrochlorothiazide) ou apparentés (chlortalidone, indapamide).

Ces médicaments anciens sont les mieux validés dans le traitement de l'hypertension artérielle et se sont révélés efficaces dans tous les essais contrôlés réalisés à ce jour.

Ces diurétiques sont actifs en une prise par jour et leur effet antihypertenseur est synergique de toutes les autres classes disponibles.

Une baisse significative de la pression artérielle peut être obtenue avec de faibles doses correspondant à 12,5 à 25 mg d'hydrochlorothiazide. Un chapitre entier consacré à cette classe thérapeutique (chapitre 4).

B. les béta-bloqueurs

Ils ont tous une efficacité tensionnelle équivalente qui en revanche n'est pas dépendante de la bradycardie. Les béta-bloqueurs sont particulièrement indiqués chez le patient hypertendu et coronarien, après un infarctus du myocarde ou pour certains, en cas d'insuffisance cardiaque (béta-bloqueurs ayant une AMM dans cette indication).

Les contre-indications sont la bradycardie inférieure à 50/min, le bloc auriculo-ventriculaire du 2e ou 3e degré. La plupart des béta-bloqueurs sont contre-indiqués dans l'asthme, les bronchopneumopathies chroniques obstructives et le syndrome de Raynaud.

Les effets indésirables les plus fréquents sont l'asthénie, le refroidissement des extrémités, l'impuissance, l'insomnie et les cauchemars, l'exacerbation d'un psoriasis. Les béta-bloqueurs peuvent enfin masqués les signes cliniques d'hypoglycémie chez le patient diabétique. Ils ne doivent pas être arrêtés brutalement en raison du risque de syndrome de sevrage coronarien (angor de novo, mort subite).

C. Les bloqueurs des canaux calcium (souvent appelés improprement antagonistes ou inhibiteurs calciques)

Ces médicaments représentent une classe hétérogène parmi laquelle on distingue les dihydropyridines (nifédipine, Adalate®, amlodipine, Amlor®), les phényl-alkylamines (verapamil, Isoptine®) et les phénothiazidines (diltiazem, Tildiem®).

L'administration sublinguale ou orale de dihydropyridine d'action rapide et courte (en particulier la nifedipine capsule) est contre-indiquée dans le traitement des

poussées hypertensives en raison des risques de chute tensionnelle trop rapide et incontrôlée, source d'accident ischémique coronaires ou cérébraux.

Ces médicaments d'action courte sont également déconseillés dans le traitement de l'hypertension au long cours chez le patient hypertendu. En revanche certaines urgences hypertensives vraies relèvent du traitement par bloqueur des canaux calcium administrés par voie parentérale veineuse contrôlée.

Les dihydropyridines sont contre-indiquées en cas de grossesse. Le vérapamil et le diltiazem sont contre-indiqués en cas de dysfonction sinusale, de troubles de la conduction supra-ventriculaire non appareillées ou d'insuffisance cardiaque. L'association de ces médicaments avec un bétabloqueur est particulièrement bradycardisante et à risque.

Il n'y a pas de preuve du bénéfice de l'utilisation des bloqueurs des canaux calcium chez les patients en post-infarctus sauf pour le vérapamil. Les effets indésirables les plus fréquents sont les œdèmes des membres inférieurs insensibles aux diurétiques, les céphalées et les flushs. Certains effets indésirables sont plus spécifiques : constipation pour le vérapamil, bradycardie, bloc de conduction auriculo-ventriculaire, dépression de la fonction contractile du myocarde pour le diltiazem et le vérapamil.

D. Les bloqueurs du système rénine-angiotensine

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion IEC et les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II (ARA2) bloquent le système rénine-angiotensine à des étapes différentes (production d'angiotensine II pour les IEC, blocage du récepteur AT1 de l'angiotensine II pour les ARA2).

Ces médicaments sont préférentiellement indiqués chez les patients hypertendus ayant une insuffisance cardiaque ou dans le post-infarctus du myocarde pour les IEC, les ARA2 étant dans cette indication en cas d'intolérance aux IEC. Les ARA2 sont indiqués dans l'HTA associée à une HVG électrique ou échographique. Les IEC sont indiqués pour la prévention de la progression de l'insuffisance rénale au cours des néphropathies glomérulaires non diabétiques ou diabétiques de type 1. Les ARA 2 ont la même indication pour les néphropathies associées au diabète de type 2.

Ces médicaments ont un profil de tolérance excellent, en particulier les ARA2. Les IEC sont parfois responsables d'une toux sèche chez < 5 % des individus traités, toux qui n'est pas reproduite lors de leur remplacement par un ARA 2.

L'efficacité antihypertensive de ces médicaments est fortement renforcée par le régime sans sel et l'introduction d'un diurétique à faible dose.

Les contre-indications classiques sont la sténose de l'artère rénale, la grossesse et pour les IEC l'œdème angio-neurotique (œdème de Quincke). Les précautions d'emploi sont la surveillance de la fonction rénale et de la kaliémie, une à deux semaines après l'introduction du traitement et après chaque modification de dose.

Les 5 classes précédentes sont considérées comme les 5 classes majeures d'antihypertenseurs et préconisés par les recommandations européennes comme traitement possible en première intention du traitement de l'hypertension artérielle.

Les 3 classes suivantes correspondent à des médicaments efficaces sur la baisse tensionnelle mais dont les effets sur la prévention des événements cardiovasculaires n'ont pas été établis. Ces 3 classes peuvent être utilisées en complément d'un traite-

ment antihypertenseur après la quadrithérapie ou à leur place chez certains patients en raison d'effets secondaires ou de mauvaise tolérance.

E. Les antihypertenseurs centraux

Les principaux anti-hypertenseurs centraux sont la rilménidine (Hyperium®), la clonidine (Catapressan®), l'alpha-méthyl-dopa (Aldomet®), l'urapidil (Eupressyl®). Leurs effets indésirables principaux sont la somnolence, la sécheresse de la bouche et parfois un syndrome dépressif. Un effet rebond est possible lors de l'interruption brutale du traitement avec la clonidine. Ces produits exposent aux risques d'hypotension orthostatique, notamment chez les sujets âgés et en association avec des diurétiques ou des vasodilatateurs.

Enfin, l'alpha-méthyl-dopa reste classiquement indiqué comme traitement en première intention de l'hypertension artérielle de la grossesse. Ce médicament y est efficace, bien toléré et non tératogène.

F. Alpha-bloqueurs

Les alpha-bloqueurs sont des vasodilatateurs alpha-1 bloqueurs périphériques. Leur effet indésirable le plus important est l'hypotension orthostatique, particulièrement fréquent à forte dose ou en association avec d'autres vasodilatateurs.

Dans l'étude Allhat, cette classe médicamenteuse s'est révélée moins efficace que les autres antihypertenseurs sur la prévention des événements cardiovasculaires et notamment de l'insuffisance cardiaque. La branche comportant ce traitement (Alpress® ou prazosine à libération prolongée) a été interrompue prématurément.

G. Vasodilatateurs « musculotropes »

Les vasodilatateurs périphériques sont une classe hétérogène de vasodilatateurs agissant sur le muscle lisse vasculaire.

Le diazoxide et le nitroprussiate de sodium (Nipride®, Nitriate®) sont des médicaments injectables réservés aux urgences hypertensives.

La dihydralazine (Népressol®) et le minoxidil (Lonoten®) sont réservés aux patients ayant une hypertension artérielle résistante à l'une des combinaisons des 4 classes majeures.

Les effets indésirables principaux sont les céphalées, la rétention hydrosodée, la tachycardie et l'augmentation du débit cardiaque. Ces médicaments sont contre-indiqués chez le coronarien et doivent être utilisés impérativement en combinaison avec un béta-bloqueur et un diurétique puissant. Les autres effets indésirables sont l'hypertrichose pour le minoxidil et un effet diabétogène pour le diazoxide.

XIV. OBSERVATIONS COMMENTÉES : ATTITUDE PRATIQUE DEVANT UNE HTA ESSENTIELLE

Observations

Monsieur D..., âgé de 48 ans est adressé par le médecin du travail pour une pression artérielle à 160/100 mmHg. Son père est décédé subitement à l'âge de 55 ans et sa mère, âgée de 80 ans est hypertendue. Monsieur D... a arrêté de fumer spontanément il y a 4 ans. Il n'a pas d'autres antécédents. Son poids est de 88 kg, sa taille de 1m78. L'examen clinique est normal par ailleurs. La pression artérielle est de 170/102 mmHg au bras droit, 166/98 mmHg au bras gauche, 166/100 mmHg debout.

Q1 : Quelle est la mesure de pression artérielle qui vous sert de référence ?

R1 : La PA de référence est par principe la mesure obtenue en position couchée ou assise et la plus haute donc 170/102 mmHg. C'est la pression artérielle à laquelle l'ensemble du système artériel est soumis en terme de risque de complication.

Q2 : Quels examens complémentaires demandez-vous ?

R2 : Les examens complémentaires à faire sont : kaliémie, créatininémie et DFG estimé, bandelette urinaire (protéinurie, hématurie), glycémie à jeun, le cholestérol total, LDL, HDL, triglycérides et électrocardiogramme.

Q3 : les résultats des examens sont les suivants :

- kaliémie 4,3 mmol/L, créatininémie 100 µmol/L, protéinurie = 0 et absence d'hématurie ;
- glycémie à jeun 5,2 mmol/L ;
- cholestérol total 5,6 mmol/L, HDL cholestérol 1,2 mmol/L, LDL cholestérol 2,8 mmol/L, triglycérides 1,75 mmol/L ;
- ECG normal.

Quel est le risque cardiovasculaire global chez ce patient ?

R3 : Ce patient présente une hypertension systolo-diastolique de grade 2 (modérée). Comme facteur de risque, il a essentiellement un surpoids (index de masse corporelle 27,7 kg/m^2) et un antécédent familial avec un infarctus à 55 ans chez son père. Le tabagisme est interrompu depuis plus de 3 ans. Il n'y a pas de dyslipidémie ou diabète.

Le niveau de risque cardiovasculaire global (1-2 FR et HTA de grade 2) est donc considéré comme modéré.

Q4 : Quel est votre objectif tensionnel ?

R4 : L'objectif tensionnel est 140/90 mmHg, puisqu'il n'y a pas de diabète, ni d'insuffisance rénale.

Q5 : Comment traitez-vous en première intention ?

R5 : le traitement fait appel aux mesures hygiéno-diététiques classiques (perte de poids, exercice régulier, limitation de l'apport sodé et de la consommation d'alcool) et à un traitement pharmacologique médicamenteux parmi l'une des 5 classes suivantes : diurétique thiazidique (premier choix dans les pays anglo-saxons), béta-bloqueur, IEC ou ARA 2, dihydropyridine à longue durée d'action.

Q6 : Au bout de combien de temps évaluez-vous l'efficacité ?

R6 : l'efficacité du traitement est évaluée après au moins 4 à 6 semaines de traitement.

Q7 : La monothérapie n'a pas permis de normaliser les chiffres de pression artérielle, quelle est votre attitude thérapeutique ?

R7 : en cas de non normalisation des valeurs tensionnelles après 6 semaines de monothérapie, il y a 3 possibilités :

1. Augmenter la dose du médicament en cours, en particulier s'il y a une réponse partielle au traitement initial, ceci vaut essentiellement pour les diurétiques, les bloqueurs des canaux calciques et dans une moindre mesure pour les IEC-ARA2 (courbe dose-réponse plus plate).

2. Changer de classe thérapeutique. Un patient non répondeur à une classe peut être répondeur à une autre. Choisir dans ce cas une autre classe en fonction de l'algorithme AB/CD. Cette option est légitime si le niveau de risque est faible ou modéré.

3. Ajouter un 2e médicament, l'association devant comprendre un diurétique. Cette option d'addition est préférable chez les patients à haut risque.

Noter que selon le JNC7, ce patient dont les valeurs tensionnelles initiales sont supérieures de 20/10 mmHg à la cible, peut être traité d'emblée par une combinaison incluant un diurétique thiazidique.

Q8 : Ce patient a finalement été mis sous bithérapie incluant un diurétique. Deux mois après, la pression artérielle reste au dessus des cibles. Que faites-vous ?

R8 : Si la pression artérielle n'est pas normalisée sous bithérapie, il faut alors :

- vérifier la natriurèse et diminuer les apports sodés si besoin ;
- vérifier que le traitement est pris correctement, interroger sur la tolérance (1re cause de non-observance), mesurer la fréquence cardiaque pour les béta-bloqueurs ;
- associer à un 3e médicament. Si cela s'avère insuffisant après 6 à 8 semaines de traitement, l'hypertension est dite « résistante ». Il faut alors adresser le patient au spécialiste pour réévaluation (HTA secondaire ?) et adaptation thérapeutique.

CHAPITRE 20 ➤ COMPLICATIONS VASCULO-RÉNALES DE LA GROSSESSE

Questions 16, 17, 218.
Modules 2 et 11

OBJECTIFS

- Connaître l'adaptation rénale physiologique (hémodynamique rénale, fonctions tubulaires, volémie et équilibre tensionnel) au cours de la grossesse.
- Connaître les variations de la pression artérielle normale chez la femme enceinte.
- Savoir diagnostiquer un syndrome pré-éclamptique.
- Apprécier les signes de gravité et le pronostic de la pré-éclampsie.
- Argumenter les principes du traitement et de la surveillance de la pré-éclampsie.
- Connaître les principales causes d'insuffisance rénale aiguë compliquant une grossesse.

La survenue d'une HTA au cours de la grossesse est une complication fréquente puisqu'elle survient chez 10 à 15 % des femmes nullipares et chez 2 à 5 % des femmes multipares.

I. MODIFICATIONS PHYSIOLOGIQUES AU COURS DE LA GROSSESSE NORMALE

A. Modifications de la fonction rénale

- Au cours de la grossesse normale, le débit sanguin rénal et le débit de filtration glomérulaire (DFG) augmentent.
- Cette augmentation du DFG s'accompagne d'une baisse de la créatininémie et de l'uricémie.
- Les fonctions tubulaires sont modifiées : glycosurie, amino-acidurie, augmentation de la clairance de l'acide urique sont couramment observées.

B. Métabolisme rénal du sodium et de l'eau

- La grossesse est caractérisée par une rétention de sodium et d'eau.

- À la fin de la grossesse :
  - le bilan sodé est positif (+ 500 à 900 mmoles de sodium) ;
  - le bilan hydrique est positif (+ 6 à 8 litres d'eau) ;
  - la prise de poids totale incluant le fœtus est de 12 à 14 kg.

C. Effets de la grossesse sur la pression artérielle

- Au cours d'une grossesse normale le débit cardiaque augmente et la pression artérielle diminue.
- Cette diminution est liée à une vasodilatation périphérique.
- La baisse de la pression artérielle est constante au cours des 6 premiers mois. À proximité du terme, la pression artérielle remonte pour atteindre des valeurs identiques à celles qui sont observées avant la grossesse.

II. LES HTA DE LA GROSSESSE

A. Définitions et physiopathologie

- Les critères d'HTA au cours de la grossesse sont les suivants :
  - PAS $\geq$ 140 mmHg et/ou PAD $\geq$ 90 mmHg, lors de deux mesures, la femme étant en décubitus latéral gauche.
- Les HTA au cours de la grossesse ont été récemment classées par la Société internationale pour l'étude de l'hypertension de la grossesse (ISSHP).
- Les définitions retenues figurent dans le tableau 1.

Tableau 1. HTA au cours de la grossesse

Protéinurie	$\leq$ 300 mg/24 h	> 300 mg/24 h
Pression artérielle normale avant la grossesse	HTA gravidique	Pré-éclampsie (= toxémie)
HTA avant la grossesse	HTA chronique	Pré-éclampsie surajoutée

- La pré-éclampsie est secondaire à une ischémie utéro-placentaire : un défaut d'invasion des artères spiralées utérines par les cytotrophoblastes est incriminé.

B. Tableaux cliniques

1. L'HTA GRAVIDIQUE

- Elle apparaît après 20 semaines d'aménorrhée, sans protéinurie.
- Chez une femme auparavant normotendue.

2. LA PRÉ-ÉCLAMPSIE OU TOXÉMIE GRAVIDIQUE

- Elle associe les signes suivants :
  - HTA apparue après la 20e semaine d'aménorrhée ;
  - protéinurie > 300 mg/24 h, parfois néphrotique ;
  - œdèmes.
- Sont volontiers présents aussi :
  - hyperuricémie (> 325 µmol/L) ;
  - élévation en règle modérée de la créatininémie.
- Certains facteurs favorisent la survenue d'une pré-éclampsie :
  - primiparité (vascularisation utérine peu développée) ;
  - gémelliparité (accroissement des besoins en oxygène) ;
  - antécédents de pré-éclampsie lors d'une grossesse précédente.

Le plus souvent, l'HTA gravidique et l'HTA de la pré-éclampsie disparaissent après l'accouchement et ne récidivent pas lors des grossesses ultérieures +++.

3. L'HTA CHRONIQUE OU PRÉEXISTANTE À LA GROSSESSE

L'HTA est en règle découverte avant la 20e semaine d'aménorrhée. Elle peut se compliquer d'une pré-éclampsie dite surajoutée.

III. LES COMPLICATIONS DE LA PRÉÉCLAMPSIE

A. Complications maternelles

1. L'ÉCLAMPSIE

L'éclampsie désigne les crises convulsives généralisées qui compliquent la pré-éclampsie.

Elle est souvent précédée des signes suivants :

- prise de poids rapide (œdèmes importants) ;
- HTA en règle sévère (> 160/110 mmHg) ;
- augmentation de la protéinurie (> 3 g/j) ;
- élévation de l'uricémie et de la créatininémie ;
- apparition d'une thrombopénie ;
- et surtout la survenue de :
  - céphalées et troubles visuels,
  - douleurs en barre épigastrique ou de l'hypocondre droit.

L'éclampsie peut survenir avant l'accouchement (l'évacuation de l'utérus doit alors être effectuée rapidement), pendant l'accouchement, ou quelques heures ou jours après l'accouchement justifiant une surveillance prolongée des prééclampsies.

2. LE SYNDROME HELLP

Il complique les pré-éclampsies et associe les signes suivants :

- hémolyse (= H pour hemolysis) aiguë avec schizocytose ;
- élévation des transaminases et des gamma-GT sans ictère (= EL pour « *elevated liver enzymes* »). Il s'y associe la survenue de douleurs

épigastriques et de l'hypocondre droit pouvant traduire un hématome sous-capsulaire du foie ;
- thrombopénie périphérique (= LP pour « *low platelet count* »), avec ou sans CIVD.

Les signes observés sont secondaires aux lésions endothéliales et aux thrombi de fibrine qui se forment dans la circulation hépatique.

3. LA CIVD (COAGULATION INTRA-VASCULAIRE DISSÉMINÉE)

Une CIVD est présente dans les formes graves de pré-éclampsie. Elle associe :
- élévation des D-dimères ;
- thrombopénie ;
- allongement du temps de Quick avec diminution du facteur V ;
- diminution du fibrinogène.

4. L'ŒDÈME PULMONAIRE

En cas de rétention hydro-sodée importante et/ou de cardiopathie sous jacente. Il peut aussi survenir dans les suites de l'accouchement, et se compliquer d'arrêt cardiaque hypoxique.

5. L'INSUFFISANCE RÉNALE AIGUË ASSOCIÉE À LA PRÉ-ÉCLAMPSIE

- Elle apparaît dans un contexte de complications obstétricales : hématome rétro-placentaire, CIVD, syndrome HELLP, éclampsie.
- Elle aggrave le pronostic maternel.
- L'œdème pulmonaire est très fréquent (50 % des cas).
- La PBR n'est pas systématique.
- Les anomalies histologiques sont de 2 types : nécrose tubulaire aiguë et/ou thrombi intravasculaires associés aux lésions d'endothéliose glomérulaires caractéristiques des lésions de néphropathie gravidique.
- La récupération de la fonction rénale est habituellement totale, sauf en cas de nécrose corticale.

6. L'HÉMATOME RÉTRO-PLACENTAIRE : DOULEUR PELVIENNE, CHOC, HÉMORRAGIE, CIVD

B. Complications fœtales

- Les plus fréquentes sont :
  - l'hypotrophie fœtale ;
  - la prématurité ;
  - la mort fœtale in utero.
- Elles sont recherchées systématiquement par :
  - échographie obstétricale : biométrie, score de Manniing appréciant le bien-être fœtal : mouvements fœtaux, mouvements respiratoires fœtaux, tonus fœtal, quantité de liquide amniotique ;
  - enregistrement Doppler explorant l'artère ombilicale (+++), les artères cérébrales du fœtus, et les artères utérines (présence de notches) ;
  - enregistrement du rythme cardiaque fœtal après 26 semaines.

Les altérations du Doppler utérin, le retard de croissance intra-utérin et l'oligoamnios sont des signes de gravité.

IV. LES INSUFFISANCES RÉNALES AIGUËS DU TROISIÈME TRIMESTRE ET DU POST-PARTUM

En dehors de l'IRA compliquant la pré-éclampsie, les autres types d'IRA sont décrites dans le tableau 2.

Tableau 2. Les IRA du 3e trimestre et du post-partum

Circonstances de survenue	Type d'IRA	Particularités
• IRA de novo ou compliquant une pré-éclampsie (fin du 3e trimestre → 3 mois post-partum)	• SHU	• Mauvais pronostic rénal avec nécrose corticale fréquente
• Choc septique ou hémorragique lors de la délivrance, embolie amniotique, CIVD, HELLP, stéatose aiguë	• NTA + thrombi dans les capillaires	• Nécrose corticale rare de nos jours

NTA = nécrose tubulaire aiguë (détaillée dans le chapitre « Insuffisances rénales aiguës »).
SHU = syndrome hémolytique et urémique (dont le tableau clinique est détaillé dans le chapitre « Néphropathies vasculaires »).

V. TRAITEMENT DE L'HTA AU COURS DE LA GROSSESSE

Le traitement de l'HTA n'a pour seul objectif que d'éviter les complications graves chez la mère (éclampsie essentiellement) ; il ne permet pas d'éviter la souffrance fœtale et la mortalité péri-natale.

Les traitements symptomatiques s'imposent dans tous les cas, mais le SEUL traitement curatif reste la délivrance, que l'accouchement ait lieu par voie basse ou plus souvent par césarienne.

A. Traitement de l'HTA gravidique et de la prééclampsie non compliquée

- Objectif tensionnel : PAS = 130-140 mmHg et PAD = 80- 90 mmHg, objectif à atteindre progressivement (en 2 à 5 jours).
- Mesures non médicamenteuses : repos, décubitus, régime normalement salé.
- Mesures médicamenteuses : elles sont indiquées si le repos est insuffisant. Les médicaments utilisés sont énumérés dans le tableau 3.

Tableau 3. Traitements anti-hypertenseurs utilisables au cours de la grossesse

Molécule	Posologie	Particularité
Alpha-methyldopa (Aldomet®)	1 à 2 g/j en 2 à 3 prises	• Donné en première intention, depuis 50 ans • Innocuité fœtale +++
Labetalol (Trandate®)	200 à 800 mg/j en 2 prises	• Alpha et bêtabloquant • Risque de bradycardie fœtale
Nifédipine (Adalate®) Nicardipine (Loxen®)	2 cp/j	• Risque de diminution brutale de la PA • Inhibiteurs du travail
Prazosine (Alpress®)	2,5 mg 1 ou 2 fois/j	• Alpha-bloquant
Clonidine (Catapressan®)	1 cp/j	• Anti-hypertenseur central peu utilisé

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 sont contre-indiqués (risque fœtal). Les diurétiques sont également contre-indiqués (aggravation de l'ischémie utéro-placentaire), sauf en cas d'insuffisance cardiaque.

Une surveillance du fœtus, en règle hebdomadaire, est nécessaire.

B. Traitement des formes graves de pré-éclampsie

1. MESURES URGENTES

Du fait du risque d'éclampsie et de la sévérité de l'HTA, il faut :

- hospitaliser la patiente ;
- administrer par voie veineuse la Nicardipine (Loxen® 1 à 5 mg/heure) ou le Labétalol (Trandate® 0,5 à 1 mg/min) ;
- surveiller la pression artérielle toutes les 30 min ;
- débuter une corticothérapie pour la maturation pulmonaire par bétaméthasone (Célestène), à poursuivre au moins 48 h ;
- envisager le transfert dans une maternité de niveau 3 si besoin.

2. SURVEILLANCE DU FŒTUS

La vitalité du fœtus doit être analysée et surveillée par :

- enregistrement du rythme cardiaque fœtal ;
- échographie obstétricale ;
- doppler des artères utérines et ombilicales.

3. DÉCISION D'ACCOUCHEMENT

Elle dépend de chaque cas particulier :

- En présence de signes de gravité (éclampsie, syndrome HELLP, HTA difficile à contrôler, insuffisance rénale aiguë), l'accouchement doit être déclenché, quel que soit le terme de la grossesse, en raison du risque maternel.

- En l'absence de risque maternel (pression artérielle contrôlée, protéinurie < 1 g/j, uricémie stable), on essaie d'attendre au moins 34 semaines d'aménorrhée en surveillant la mère et le fœtus.
- Entre ces deux cas de figure, il est nécessaire d'hospitaliser la patiente et de réaliser une surveillance quotidienne de la mère et du fœtus.

4. TRAITEMENT DE L'ÉCLAMPSIE

Il repose sur :

- l'hospitalisation en unité de soins intensifs ;
- l'administration d'anti-convulsivants : sulfate de magnésium (1 à 2 g par heure en IV) ou Diazépam (Valium® 10 mg en IV lente, puis 5 mg/h) ;
- la ventilation assistée si besoin ;
- les antihypertenseurs par voie veineuse ;
- et l'extraction de l'enfant par césarienne.

C. Traitement préventif de la pré-éclampsie

L'aspirine à faibles doses (160 mg/j) et débutée avant la 16e semaine permet de prévenir efficacement la prééclampsie chez des femmes ayant des antécédents de prééclampsie sévère et de retard de croissance intra-utérin.

POUR EN SAVOIR PLUS...

1. MODIFICATIONS PHYSIOLOGIQUES AU COURS DE LA GROSSESSE NORMALE

- *Le débit cardiaque augmente progressivement au cours du premier trimestre de la grossesse, tandis que les résistances vasculaires périphériques diminuent. La pression artérielle baisse du fait de la grande vasodilatation périphérique. Le système rénine-angiotensine-aldostérone est activé et cette activation limite la baisse de la pression artérielle.*
- *La baisse des résistances vasculaires périphériques est due à l'ouverture de la circulation utéro-placentaire et à une vasodilatation artériolaire, elle-même expliquée par une résistance aux hormones vasoconstrictrices et par la présence de substances vasodilatatrices.*
- *La nature de ces facteurs vasodilatateurs est encore incomplètement connue : prostaglandines E2 et I2, oxyde nitrique (NO), VEGF, etc.*
- *L'augmentation du débit cardiaque s'accompagne d'une augmentation importante de la filtration glomérulaire (+ 50 % au maximum) car la vasodilatation rénale est encore plus importante. C'est ainsi que s'explique la baisse de l'urée et de la créatininémie et de l'uricémie par augmentation de la charge filtrée. La baisse de l'uricémie s'explique aussi par la diminution de la réabsorption tubulaire de l'acide urique, liée à l'état d'hypervolémie.*
- *La charge filtrée augmente donc considérablement et les capacités de réabsorption tubulaire du glucose (Tm) et des acides aminés peuvent être dépassées, expliquant l'apparition possible d'une glycosurie normoglycémique ou d'une aminoacidurie.*
- *Le bilan hydrosodé est positif, avec rétention progressive de 6 à 8 litres d'eau et 500 à 900 mmoles de sodium. Il n'y a normalement pas ou peu d'œdèmes au cours de la grossesse normale. L'hypervolémie est nécessaire au maintien de la pression artérielle, en regard de la grande vasodilatation.*
- *Au cours du dernier trimestre de la grossesse, la pression artérielle remonte progressivement vers les valeurs pré-grossesse.*

2. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA PRÉ-ÉCLAMPSIE

- *L'ischémie utéroplacentaire est le facteur responsable de la prééclampsie. Elle peut être due :*
  - *à un défaut d'invasion des artères spiralées par les trophoblastes ;*
  - *à une artériosclérose maternelle (diabète) ;*
  - *à une demande accrue en oxygène (grossesse gémellaire, déclenchement du travail) ;*
  - *à des facteurs immunologiques impliquant des antigènes d'origine paternelle.*
- *La grossesse est une allogreffe semi-identique parfaitement tolérée, habituellement. Il s'agit d'une tolérance immunologique active et spécifique dont les mécanismes ne sont pas complètement connus. Le rôle de la molécule HLA G, fortement exprimée au niveau du placenta, pourrait être*

prédominant en induisant une tolérance vis-à-vis des antigènes paternels. Curieusement, une forte similarité entre groupes HLA du père et de la mère est un facteur de risque de pré-éclampsie, de même qu'un défaut d'immunisation anti-HLA paternels chez la mère.

- *Récemment, il a été montré par analyse des transcrits du placenta par microarray que l'ischémie utéroplacentaire est associée à l'expression préférentielle d'une forme soluble du récepteur de type 1 du VEGF, Flt1. Flt1 circule chez la mère et peut fixer ses ligands que sont le VEGF et le Placental growth factor (PIGF). Ces facteurs sont impliqués dans la vasodilatation périphérique au cours de la grossesse normale et sont essentiels à l'intégrité de l'endothélium fenêtré glomérulaire.*
- *Ainsi, l'injection de Flt1 soluble chez l'animal peut reproduire le syndrome pré-éclamptique avec HTA et protéinurie. De même chez l'homme, l'injection d'anticorps anti-VEGF dans les essais thérapeutiques de certains cancers, peut être associé à une HTA et une protéinurie. Neutraliser Flt1 ou inhiber sa production représente une future piste thérapeutique pour la pré-éclampsie.*
- *L'élévation de Flt1 dans le plasma de femme enceinte au-dessus d'un certain seuil est un facteur prédictif de l'apparition ultérieure d'une prééclampsie. Cette élévation précède de 8 à 11 semaines l'apparition de symptômes HTA et protéinurie.*
- *Paradoxalement, l'HTA au cours de la prééclampsie s'accompagne d'une hypovolémie relative (par rapport à la grossesse normale), d'une rétention hydrosodée majeure avec apparition d'œdèmes périphériques indépendamment de la présence ou non d'un syndrome néphrotique. La cause pourrait être une vasoconstriction induite par l'augmentation de Flt1, avec diminution du flux sanguin rénal, et diminution de l'excrétion sodée. Une fuite capillaire liée aussi peut-être à Flt1 pourrait favoriser l'apparition des œdèmes. L'augmentation de la pression artérielle entraîne une diminution de la rénine plasmatique.*
- *Au niveau du placenta, la carence en VEGF et PLGF est responsable d'un défaut de développement de la vascularisation, aggravant l'ischémie et favorisant la nécrose ou le détachement de cellules, les trophoblastes. Un infarcissement plus ou moins complet du placenta peut survenir ainsi qu'une coagulation intravasculaire disséminée.*
- *Au niveau glomérulaire, l'endothéliose caractéristique de la prééclampsie est surtout le fait de la carence en VEGF. Elle peut s'associer à des dépôts de fibrine et des microthromboses lorsque les lésions endothéliales sont majeures et qu'il existe une CIVD.*
- *L'insuffisance placentaire est responsable d'un retard de croissance intra-utérin et d'une hypotrophie fœtale d'autant plus sévère que l'ischémie utéro-placentaire est précoce et importante.*

3. LES HTA DE LA GROSSESSE

- *Est considérée comme HTA, une pression artérielle supérieure à 140/90 mmHg chez une femme enceinte.*
- *Le pronostic est radicalement différent si elle est isolée (habituellement sans conséquence) ou si elle est associée à une protéinurie > 300 mg/24 h (risque maternofœtal important).*
- *L'HTA peut préexister à la grossesse (HTA chronique). Elle peut alors être masquée en début de grossesse, par la baisse physiologique au cours du 1er et 2nd trimestre. Sa réapparition au cours du 3e trimestre peut être d'interprétation difficile en l'absence d'antécédents connus.*
- *L'HTA gravidique, isolée, disparaît après l'accouchement. Elle peut récidiver aux grossesses ultérieures. Elle peut annoncer la survenue d'une HTA permanente, essentielle. Elle n'a habituellement pas de retentissement sur la croissance fœtale, ni sur le pronostic maternel. Elle n'est pas associée à une ischémie utéro-placentaire, ni à une augmentation de Flt1.*
- *La pré-éclampsie est caractérisée par un tableau clinique et biologique caractéristique : HTA, protéinurie, œdèmes et prise de poids rapide, augmentation de l'uricémie.*
- *Les complications ou signes de gravité doivent être recherchés d'emblée :*
  - *HTA > 170/120 mmHg ;*
  - *cytolyse hépatique dans le cadre d'un HELLP syndrome avec ;*
  - *hémolyse mécanique avec schisocytose et ;*
  - *thrombopénie avec ou sans CIVD ;*
  - *protéinurie > 3 g/24 h ; syndrome néphrotique ;*
  - *insuffisance rénale, oligoanurie ;*
  - *céphalées, vomissements, douleurs en barre épigastrique qui peuvent annoncer la crise d'éclampsie (convulsions généralisées).*
- *Plus rarement, peuvent s'observer : OAP, hématomes sous capsulaires hépatiques, hémorragies intracérébrales, insuffisance rénale aiguë.*
- *Le traitement antihypertenseur n'empêche pas la survenue de ces complications. Seul l'accouchement spontané ou provoqué par voie basse ou par césarienne peut mettre fin à la pré-éclampsie.*
- *Une surveillance étroite est nécessaire en post-partum car la crise d'éclampsie, ou l'OAP, peuvent survenir dans les heures ou les jours suivants l'accouchement.*
- *Les complications obstétricales sont fréquentes :*
  - *hématome rétroplacentaire, allant du simple décollement, à l'hémorragie massive avec CIVD et choc ;*
  - *hypotrophie fœtale, quasi-constante, et retard de croissance intra-utérin, témoins de l'ischémie utéroplacentaire prolongée ;*
  - *prématurité ; en moyenne l'accouchement a lieu à 32 semaines et le poids de naissance est 1 800 g environ ;*
  - *une mort fœtale in utero peut survenir et la recherche de souffrance fœtale (rythme cardiaque, doppler de l'artère ombilicale) est nécessaire.*

- *La décision de mettre un terme à la grossesse est parfois difficile et nécessite une discussion collégiale pluridisciplinaire. Avant 24 semaines d'aménorrhée, il est illusoire de vouloir poursuivre la grossesse en cas de prééclampsie sévère. Le pronostic maternel doit être préservé et le contrôle tensionnel le plus efficace possible. En cas de HELLP, de CIVD ou d'HTA incontrôlée, il faut prendre la décision d'interrompre la grossesse.*
- *Au-delà de 32 semaines, en cas de pré-éclampsie sévère non contrôlée, il faut rapidement proposer une maturation fœtale par corticoïdes (bétaméthasone) puis déclencher l'accouchement ou faire une césarienne.*
- *Entre 24 et 32 semaines, la décision de poursuivre ou non la grossesse peut être plus difficile à prendre. Celle-ci devra être interrompue avant la mise en jeu du pronostic maternel.*
- *Le risque de récidive au cours des grossesses ultérieures est d'autant plus grand que la pré-éclampsie a été précoce et sévère. En moyenne, la récidive n'est que de 20 à 30 %. Elle est plus fréquente en cas d'HTA chronique ou de maladie rénale sous-jacente.*
- *Après l'accouchement, tous les symptômes (HTA, protéinurie, œdèmes, cytolyse hépatique...) doivent disparaître en quelques jours à quelques semaines.*
- *Un bilan à 3 mois est systématique pour s'assurer de la normalité des paramètres cliniques et biologiques. En cas de protéinurie persistante, il faut poursuivre les investigations, voire effectuer une ponction biopsie rénale, pour déterminer s'il existe une néphropathie sous-jacente. La recherche d'une sérologie lupique positive, d'anticoagulant circulant ou d'autres anomalies auto-immunes est alors justifiée.*
- *De même, en cas d'accidents pré-éclamptiques récidivants, un bilan immunologique complet est nécessaire (FAN, anticorps anti-ADN, anticorps anti-RO ou SSA et anti-LA ou SSB). En effet, certaines formes récidivantes sont le fait de maladies auto-immunes parfois mal définies.*
- *La prise en charge thérapeutique de la pré-éclampsie est très codifiée :*
  - *hospitalisation au moment du diagnostic ;*
  - *repos au lit en décubitus latéral gauche ;*
  - *régime normal en sel ;*
  - *antihypertenseurs* per os *: alpha-méthyl dopa (Aldomet®) de 500 mg à 3 g/j seul ou associé au labétalol (Trandate 400 à 800 mg/j), ou à la nicardipidine (Loxen® LP 50 : 50 à 150 mg/j).*
- *Si la PA ne peut être abaissée en dessous de 150/100 mmHg, le recours à la voie IV est nécessaire (Labetalol, Nicardipine, Uradipil).*
- *Le contrôle de la pression artérielle doit être progressif et limité +++, l'objectif tensionnel est 14/9 – 15/10. Au-dessous, l'ischémie utéro-placentaire est aggravée et la mort fœtale peut survenir brutalement.*
- *La perfusion de plasma frais peut être nécessaire pour assurer une expansion volémique et en cas de CIVD.*
- *La corticothérapie par bétamethasone (Célestène) est nécessaire pour assurer la maturation fœtale pulmonaire 48 heures avant le déclenchement de l'accouchement.*

- *La surveillance étroite est nécessaire :*
  - *de la mère : poids, PA, pouls, diurèse et paramètres biologiques (uricémie, plaquettes, TP, ASAT, ALAT, urée, créatinine, protéinurie) ;*
  - *du fœtus : rythme cardiaque fœtal, mouvements actifs, score de Manning.*
- *Le seul traitement efficace est l'accouchement par voie basse ou par césarienne. Le transfert en maternité de niveau 3 doit être décidé à l'avance s'il existe une possibilité de déclenchement rapide.*
- *Aux grossesses ultérieures, si la pré-éclampsie a été sévère ou si elle est récidivante, la prescription d'aspirine à faibles doses (160 mg/j) très tôt au cours de la grossesse (< 10 semaines d'aménorrhée) peut avoir un effet préventif efficace sur la survenue d'une nouvelle pré-éclampsie.*
- *Les causes d'insuffisance rénale aiguë spécifiques de la grossesse peuvent être :*
  - *IRA fonctionnelle de la déshydratation extra-cellulaire par vomissements (« vomissements incoercibles de la grossesse ») ;*
  - *IRA obstructive par compression des voies excrétrices par l'utérus gravidique (exceptionnel) ;*
  - *IRA organique :*
    - *prééclampsie sévère +++ avec ou sans HELLP syndrome,*
    - *choc et CIVD (hématome rétroplacentaire),*
    - *choc septique (sur pyélonéphrite aiguë par exemple) ;*
  - *IRA idiopathique avec syndrome hémolytique et urémique (plus souvent dans le post-partum) ;*
  - *stéatose aiguë gravidique.*
- *Le risque de nécrose corticale est surtout le fait des états de choc avec CIVD et du SHU et est devenu rare de nos jours.*

FICHE FLASH

1) L'HTA au cours de la grossesse est potentiellement grave si elle est associée à une protéinurie et des œdèmes dans le cadre de la prééclampsie.
2) La prééclampsie entraîne un risque de morbidité et de mortalité pour la mère et le fœtus.
3) La prééclampsie sévère est définie par une PA diastolique > 120 mmHg, une protéinurie > 5 g/24 h, une insuffisance rénale aiguë, une encéphalopathie hypertensive, une cytolyse hépatique, une CIVD ou un OAP. Elle précède l'apparition de l'éclampsie (crises convulsives généralisées).
4) Le HELLP syndrome, associé à la prééclampsie, est défini par une hémolyse mécanique de type microangiopathique, une cytolyse hépatique, et une thrombopénie.
5) Le bilan initial doit donc comporter impérativement : urée, créatinine, NFS, plaquettes, TP, TCA, ASAT, ALAT, uricémie +++, protéinurie.
6) Le retentissement fœtal doit aussi être apprécié : doppler des artères utérines, biométrie, rythme cardiaque fœtal. Le retard de croissance intra-utérin est fréquent, ainsi que l'hypotrophie et la prématurité.
7) Le traitement antihypertenseur n'améliore pas le pronostic fœtal mais vise à protéger la mère de l'HTA sévère ou maligne. L'alpha-methyl-dopa est le médicament le plus anciennement utilisé ; il est efficace et sans effet délétère sur le fœtus ; le labétalol et la nicardipine peuvent aussi être employés.
8) L'accouchement par voie basse ou par césarienne est la seule mesure qui peut mettre fin à la prééclampsie. La crise éclamptique peut survenir dans les heures ou jours suivants l'accouchement (surveillance +++).
9) L'HTA et la protéinurie doivent avoir disparu 3 mois après l'accouchement.
10) La récidive lors des grossesses ultérieures est possible dans environ 20 à 30 % des cas.

CHAPITRE 21 ➤ INFECTIONS URINAIRES DE L'ADULTE ET DE L'ENFANT. LEUCOCYTURIE

Questions 16, 17, 218.
Modules 2 et 11

OBJECTIFS

- Savoir diagnostiquer une infection urinaire chez l'adulte et l'enfant.
- Connaître les principes du traitement. Interpréter une leucocyturie.

I. ÉPIDÉMIOLOGIE – PHYSIOPATHOLOGIE

- Les infections des voies urinaires sont une pathologie **très fréquente**, notamment chez la femme, puisque l'on estime que 30 % des femmes auront au moins un épisode d'infection urinaire dans leur vie.
- L'épidémiologie des infections urinaires est résumée dans le tableau 1.

Tableau 1. Épidémiologie

Sexe féminin +++	• Tous âges, en particulier : – rapports sexuels – grossesse – ménopause
Sexe masculin	• Âge < 10 ans • Âge > 60 ans
Terrains à risque	• Malformation des voies urinaires (reflux vésico-urétéral) • Diabète • Transplantation rénale • Boissons insuffisantes

A. Les agents pathogènes

- De nombreux micro-organismes peuvent être responsables d'infections urinaires, mais les **bacilles Gram négatif** sont de loin les plus fréquents.
- Le réservoir bactérien des infections urinaires est le tube digestif. Le tableau 2 énumère les agents infectieux les plus souvent responsables d'infections urinaires.

Tableau 2. Agents pathogènes

Micro-organismes	Épidémiologie	Particularités
Escherichia Coli	90 % des cas en ville 50 % des cas hospitaliers	40 % de résistances aux amino-pénicillines 25 % de résistance au Cotrimoxazole
Proteus Mirabilis	10 % des cas en ville	Germes Uréase +, favorise les lithiases
Staphylocoque *Epidermidis*	3 à 7 % en ville	Femme jeune après rapport sexuel
Klebsielles Entérocoques Pseudomonas *Serratia*	Infections hospitalières	Germes souvent résistants Sondes à demeure
Staphylocoque doré	Infections hospitalières	Septicémie
Tuberculose	Population migrante	Leucocyturie sans germe
Candida Albicans *Candida Tropicalis*	Infections hospitalières	Sondes à demeure Sujets diabétiques Après antibiothérapie à large spectre

B. Les voies de dissémination

- **La voie ascendante** est la plus fréquente (97 % des cas). L'infection se fait donc le plus souvent par l'urètre. La prolifération des bactéries dans la vessie est favorisée par :
  - la stase ;
  - un corps étranger : calcul ou sonde vésicale ;
  - la présence de glucose dans les urines...

  Les urines infectées gagnent le haut appareil à l'occasion d'un reflux vésico-urétéral transitoire, secondaire à l'inflammation du trigone vésical. Les souches d'entérobactéries (notamment les *Escherichia Coli*), les plus uropathogènes, sont celles qui sont dotées de pili (capacité d'adhésion à l'urothélium).
- La voie hématogène (localisation rénale d'une septicémie) est donc très rare (au maximum 3 % des cas). Les principaux micro-organismes impliqués sont :
  - les staphylocoques blancs et dorés ;
  - les streptocoques *Faecalis* ;
  - les salmonelles ;
  - les *Pseudomonas* ;
  - et enfin les *Candida Albicans*.

II. DIAGNOSTIC DE L'INFECTION URINAIRE

A. Diagnostic de l'infection urinaire par l'examen cytobactériologique des urines (ECBU)

1. CONDITIONS DU PRÉLÈVEMENT

Les conditions suivantes doivent être remplies :

- toilette périnéale et séchage ;
- urine du milieu du jet (afin d'éviter les souillures de la flore cutanée ou urétrale) ;
- échantillon prélevé si possible le matin au réveil, sur les premières urines qui sont concentrées (si l'échantillon est prélevé dans la journée, il faut demander au sujet d'essayer de ne pas uriner et de ne pas boire pendant les 4 heures précédant le prélèvement) ;
- échantillon envoyé rapidement au laboratoire (si cela n'est pas possible, l'échantillon doit être conservé au réfrigérateur à 4 °C).

2. RÉSULTATS DE L'ECBU

Cet examen comprend :

- la cytologie, qui est le compte des leucocytes et des hématies par ml ou par mm^3 ;
- et la bactériologie, qui est l'identification et le compte des germes par ml. Cette identification est couplée à un antibiogramme.

• Une infection urinaire est définie sur un ECBU par l'association :

- **leucocyturie** > 10^4 par ml (ou 10 par mm^3) ;
- **bactériurie** : UFC (Unité Formant Colonie) $\geq 10^5$ par ml.

L'ECBU doit être prescrit devant toute suspicion clinique d'infection urinaire en dehors du cas particulier de la cystite aiguë simple définie plus loin.

• La leucocyturie : la leucocyturie est pratiquement toujours présente en cas d'infection urinaire.

Les causes de leucocyturie sans germe sont résumées dans le tableau 3 :

Tableau 3. Leucocyturie sans germes

Avec infection	Sans infection
Germes particuliers (tuberculose, Chlamydia, Mycoplasme...)	Contamination urinaire par des leucocytes vaginaux
Prostatite aiguë	Néphropathies interstitielles chroniques
Infections décapitées par une antibiothérapie préalable	Tumeurs urothéliales
	Inflammations vésicales (calculs, radiothérapie pelvienne)
	Néo-vessies iléales ou coliques

3. LA BACTÉRIURIE

Le tableau 4 résume les situations où une bactériurie inférieure, comprise entre 10^3 et 10^5 germes/ml doit être prise en compte.

Tableau 4. Bactériurie < 10^5 par ml mais significative

Symptômes de cystite ou de pyélonéphrite	Exiger alors une leucocyturie ≥ 10^4 par ml
Sujets traités par antibiotiques	Infection décapitée
Sexe masculin	Contamination bactérienne rare
Germes inhabituels	Serratia, *Moraxella*, *Pseudomonas*...
Urines obtenues par ponction sus-pubienne	Toute bactériurie

- Lorsque l'on suspecte une tuberculose, la recherche de bacilles de Koch doit être précisée sur l'ordonnance, car elle nécessite la mise en œuvre de techniques de culture particulières.

B. Diagnostic de l'infection urinaire par les bandelettes réactives

Les bandelettes réactives détectent :
- l'estérase leucocytaire qui témoigne de la présence de leucocytes. Le seuil de sensibilité est de 10^4 leucocytes par ml ;
- les nitrites qui témoignent de la présence de bactéries capables de transformer les nitrates en nitrites, essentiellement les entérobactéries ;
- certains germes sont dépourvus de nitrase-réductase (cocci gram +, pseudomonas).

Les bandelettes réactives ont une sensibilité de 90 % et une spécificité de 70 % :
- un résultat négatif est habituellement suffisant pour exclure une infection urinaire sauf si les symptômes cliniques sont très évocateurs (valeur prédictive négative de 98 %) ;
- un résultat positif doit être confirmé par un ECBU, sauf en cas de cystite aiguë simple chez la femme entre 15 et 65 ans (cf. ci-dessous).

III. LA PYÉLONÉPHRITE AIGUË

A. Tableau clinique

Le tableau clinique de la **pyélonéphrite aiguë (PNA)** associe :
- un début brutal ;
- une **fièvre** élevée (supérieure à 38,5 °C) avec frissons ;
- des **douleurs lombaires** le plus souvent **unilatérales** avec des irradiations évoquant une colite néphrétique ;
- une douleur à la palpation de la fosse lombaire ;
- des signes de cystite inconstants (dysurie, brûlures mictionnelles, impériosités, douleurs sus-pubiennes). La cystite peut avoir précédé la fièvre ;

- le tableau peut être incomplet : fièvre isolée, cystite fébrile sans douleur lombaire. Intérêt de la bandelette urinaire systématique.

La recherche de signes de gravité en particulier de choc septique doit être systématique (tableau 5) et impose une hospitalisation.

Tableau 5. Critères de gravité

• Choc septique
• Septicémie
• Rétention d'urines sur obstacle
• Abcès rénal
• Sujet diabétique
• Sujet immunodéprimé
• Âge inférieur à 18 mois
• Uropathie ou rein unique

B. Examens complémentaires

- Tests biologiques :
  - **ECBU** (avec antibiogramme) réalisé avant tout traitement ;
  - hémocultures (2 ou 3) systématiquement réalisées chez les patients hospitalisés. Si elles sont positives, elles retrouvent un germe identique à celui isolé dans l'urine ;
  - NFS (hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles) ;
  - dosage de la CRP qui est élevée ;
  - **créatininémie** qui est normale dans les pyélonéphrites aiguës non compliquées unilatérales.
- Imagerie :

  Seuls les deux examens suivants doivent être réalisés systématiquement et en urgence :
  - **cliché d'abdomen sans préparation** (à la recherche d'une lithiase) ;
  - **échographie rénale** (afin d'éliminer un calcul ou une dilatation de la voie excrétrice). En cas de dilatation des cavités pyélocalicielles dans un contexte fébrile, les urines doivent être dérivées en urgence en raison du risque majeur de choc septique associé.

  Par contre, les examens suivants ne sont pas, en règle générale, réalisés en urgence :
  - le scanner rénal :
    - meilleur examen pour faire le diagnostic formel de pyélonéphrite aiguë,
    - aspects caractéristiques : zones d'hypodensité triangulaire à base corticale, plus ou moins nombreuses,
    - indications :
      - persistance de la fièvre sous traitement ou doute diagnostique,
      - pyélonéphrite récidivante (uro-scanner à la recherche d'anomalies urologiques),
      - doute sur un abcès ;

– l'urétro-cystographie rétrograde (homme, petit garçon, mais aussi femmes après plus de 2 épisodes de pyélonéphrite aiguë) à la recherche d'un reflux vésico-urétéral congénital.

C. Traitement de la pyélonéphrite aiguë

Il repose sur la prescription d'**antibiotiques bactéricides**, à forte concentration dans le tissu rénal et à élimination urinaire prédominante.

Les molécules de choix sont énumérées dans le tableau 6.

Tableau 6. Antibiotiques efficaces les plus utilisés

Céphalosporines de 3e génération
Fluoroquinolones
Aminoglycosides
Cotrimoxazole
Aminopénicillines (+/- acide clavulanique)
Aztréonam
Carbapénèmes
Ticarcilline
Uréidopénicilline

- Le traitement peut être réalisé à domicile dans les cas suivants :
  - absence de signes de gravité de l'infection (choc) ;
  - tableau clinique typique ;
  - absence de terrain à risques (diabète, immunodéprimé, uropathie sous-jacente...) ;
  - certitude de la compliance du patient à son traitement et contrôle de son efficacité par une réévaluation systématique au bout de 48 à 72 h.
- Dans une pyélonéphrite primitive de la femme jeune (cas de loin le plus fréquent), **le traitement de première intention** est constitué :
  - soit d'une monothérapie utilisant une molécule choisie parmi les 3 suivantes : Céphalosporine de 3e génération, Fluoroquinolone (sauf norfloxacine : concentration parenchymateuse insuffisante), cotrimoxazole ;
  - soit une bithérapie associant une des molécules citées dans le tableau 6 à un aminoside administré les 3 premiers jours ou une association C3G + fluoroquinolone.
- Après les résultats de l'antibiogramme, le traitement peut être modifié en choisissant une autre molécule en fonction du spectre, mais aussi de la possibilité de l'administrer par voie orale.
- La durée du traitement dans cette forme typique de la femme jeune doit être de 10 jours (si fluoroquinolone) ou de 14 jours (béta-lactamines, cotrimoxazole).
- En cas de signes de gravité :
  - bithérapie d'emblée ;
  - durée de la bithérapie : 3 à 5 jours ;
  - durée totale du traitement : 21 jours.

- Dans tous les cas, ECBU de contrôle indispensable 48 h après l'arrêt de l'antibiothérapie.

D. Cas particuliers

Ils sont résumés dans le tableau 7.

Tableau 7. Cas particuliers

Situation clinique	Particularités
Obstacle	• Risque de choc septique +++ • Dérivation des urines en urgence +++
Diabète	• PNA grave • Complications plus fréquentes (nécrose papillaire, abcès du rein) • Durée du traitement = 6 semaines
Grossesse	• PNA fréquente • Pyélonéphrite droite > gauche • Seuls traitements autorisés pendant toute la grossesse : bêta-lactamines et céphalosporines (aminosides et cotrimoxazole au 3e trimestre) • Seule imagerie autorisée : échographie • Risque maternel (septicémie) et fœtal (prématurité)
Sujets âgés > 70 ans	• Septicémies plus fréquentes • Complications des sondages vésicaux à demeure
Abcès du rein	• Complication rare • Scanner indispensable au diagnostic • Drainage percutané • Antibiothérapie prolongée
PNA xanthogranulomateuse	• Rare • Inflammation subaiguë • Destruction progressive du rein
Transplantation rénale	• Complication fréquente • Risque de dégradation de la fonction rénale

III. L'INFECTION URINAIRE BASSE OU CYSTITE

A. Tableau habituel

La cystite touche 10 % des femmes entre 20 et 60 ans. Les signes cliniques associent un ou plusieurs des signes suivants :

- brûlures mictionnelles ;
- dysurie ;
- pollakiurie, impériosités ;
- urines troubles ;
- gène ou douleurs sus pubiennes ;
- parfois hématurie.

Dans tous les cas, on note **l'absence de fièvre et de douleur lombaire**. L'infection peut être asymptomatique.

B. Attitude pratique devant une cystite simple

- **Bandelette urinaire systématique** (sensibilité = 90 % intérêt décisionnel important).
- **ECBU non indispensable pour le 1er épisode, systématique en cas d'échec clinique ou d'épisodes multiples (après le 2e épisode).**
- Les autres examens complémentaires n'ont pas d'intérêt.

Le traitement court de l'infection urinaire basse peut être défini comme administré à dose unique ou sur trois jours. Son intérêt s'appuie sur des raisons cliniques (acceptabilité et tolérance), et économiques. Il est de plus en plus utilisé. Le traitement long est défini par une durée de 7 à 10 jours. Le tableau 8 fournit quelques exemples de schémas thérapeutiques :

Tableau 8 : Exemples de traitement de cystite

Traitement court	Traitement long
Monodose : • Fosfomycine-trométanol (Monuril®) : 3 g • Ciprofloxacine : 500 mg • Cotrimoxazole : 3 cp de Bactrim Forte®	• Amoxicilline : 500 mg x 3/j (selon l'antibiogramme) • C1G, C2G ou C3G • Norfloxacine : 400 mg x 2/j
Traitement sur 3 jours : • Norfloxacine : 400 mg x 2/j • Ofloxacine : 200 mg x 2/j • Cotrimoxazole : 1 cp de Bactrim Forte® x 2/j	

Le traitement court sera utilisé en priorité dans la cystite non compliquée de la femme jeune, non enceinte, sans terrain à risques (diabète, immunodépression) ni antécédent d'uropathie. Les indications du traitement long sont résumées dans le tableau 9.

Tableau 9. Indications du traitement long

• Femme enceinte • Sexe masculin • Diabète • Immunodépression • Antécédent d'uropathie • Enfants ?

C. Cas de la cystite récidivante

- Plus de 4 épisodes par an.
- Examens complémentaires (écho rénale et vésicale, urographie intraveineuse, cystographie rétrograde) non systématiques à discuter selon l'orientation clinique.
- Eliminer une anomalie urétro-vaginale (consultation gynécologique).

- Traitement préventif des rechutes :
  - mesures hygiéno-diététiques :
    - boissons abondantes,
    - toilette périnéale quotidienne,
    - mictions post-coïtales ;
  - traitement prophylactique : antibiothérapie prolongée (6 mois) à faible dose (exemple : 1 cp de fluoroquinolone 2 fois par semaine) ;
  - traitement hormonal substitutif chez les femmes ménopausées ou traitement local.

C. Cas particuliers

1. LA FEMME ENCEINTE

La bactériurie chez la femme enceinte est le témoin d'une infection potentiellement grave, qui nécessite **un dépistage et un traitement systématique** (tableau 10).

Tableau 10. Bactériurie chez la femme enceinte

Incidence	Tableau clinique	Traitement
• 5 à 15 % des grossesses • Risque de pyélonéphrite = 20 à 40 %	• Primipare • 3e trimestre • Asymptomatique • Ou symptomatique	• Classique : 10 jours (cas le plus fréquent) • Dans tous les cas pénicilline par voie orale

2. LES SUJETS ÂGÉS

- Fréquence de la bactériurie :
  - 20 % des femmes et 3 % des hommes entre 65 et 70 ans ;
  - 23 à 50 % des femmes et 20 % des hommes après 80 ans.
- Chez la femme : examen gynécologique et urologique (cystoptose...) systématiques, notamment en cas de récidive. Chez la femme ménopausée, l'usage d'œstrogènes intra-vaginal diminue la fréquence des récidives (la carence œstrogénique favorisant la prolifération vaginale d'*Escherichia Coli*).
- Chez l'homme de plus de 60 ans, la recherche d'une uropathie ou d'une hypertrophie prostatique doit être systématique.
- En cas de sonde vésicale à demeure : ne pas traiter les bactériuries asymptomatiques. L'antibiothérapie est réservée aux seuls épisodes infectieux symptomatiques.

IV. LA PROSTATITE AIGUË

A. Tableau clinique

- Inflammation aiguë d'origine microbienne de la glande prostatique.
- Exceptionnelle chez l'enfant, sa fréquence augmente avec l'âge.

- Contamination :
  - par voie ascendante le plus souvent. Les germes en cause sont les mêmes que ceux responsables des pyélonéphrites aiguës (essentiellement les entérobactéries, dont 80 % d'***E. Coli)*** ;
  - la contamination peut également être iatrogène (sondage), avec le risque de germes multi-résistants.
- Signes cliniques :
  - syndrome fébrile ;
  - frissons ;
  - signes de cystite ;

  et prostate douloureuse et tendue **au toucher rectal.**
- Les complications :
  - abcès prostatique (drainage chirurgical) ;
  - rétention aiguë d'urines : la survenue (rare) d'une rétention vésicale complète contre-indique formellement le cathétérisme par voie uréthrale et impose un drainage vésical sus-pubien ;
  - septicémie : favorisée par une manœuvre endo-urologique ou un terrain à risques.
- L'ECBU doit être réalisé de façon systématique : leucocyturie et bactériurie.
- L'échographie prostatique est contre-indiquée à la phase aiguë.

B. Traitement

- Institué d'emblée rapidement, sans attendre le résultat de l'ECBU.
- Antibiotiques efficaces : les mêmes que dans la pyélonéphrite aiguë (tableau 6).
- Dans les formes habituelles : traitement d'emblée par voie orale (fluoroquinolones de 1er choix).
- Dans les formes graves (septicémie, abcès) :
  - débuter l'antibiothérapie par voie parentérale jusqu'à la rémission des signes infectieux ;
  - puis relais *per os* après 3 jours en utilisant une fluoroquinolone ou du cotrimoxazole qui ont une excellente diffusion prostatique.
- La durée minimale du traitement est de 3 à 6 semaines en fonction de la gravité.
- ECBU systématique à la fin du traitement.
- L'antibiothérapie prophylactique des prostatites aiguës iatrogènes est recommandée lors des biopsies prostatiques trans-rectales et de certains gestes endoscopiques par voie rétrograde.
- La mise en place d'une sonde vésicale ou tout acte d'endo-urologie sont formellement contre-indiqués.
- Cas particulier de l'hypertrophie prostatique : poussées d'adénomite comparables par leurs symptômes à ceux de la prostatite aiguë. Le traitement doit être conduit comme celui de la prostatite aiguë. Si il y a une indication chi-

rurgicale, celle-ci ne sera effectuée qu'à distance de l'épisode aigu et sous traitement antibiotique.

V. CAS DE L'ENFANT

A. Épidémiologie

- Les infections urinaires sont rares chez l'enfant mais elles sont souvent le témoin d'une pathologie malformative :
  - une fois sur deux chez le nourrisson et le garçon ;
  - une fois sur quatre chez la fille.
- Avant l'âge de 3 mois, la fréquence est trois fois plus élevée chez les garçons que chez les filles.
- Entre 3 mois et 15 ans, la fréquence est estimée à 2 % chez les garçons et 8 % chez les filles.
- Les germes rencontrés et le mode de contamination sont identiques chez l'enfant et l'adulte.

B. Prélèvement d'urine chez l'enfant

- Difficultés du recueil urinaire chez l'enfant (jeune âge et à l'absence d'acquisition de la propreté).
- Chez le nouveau-né : application d'une poche stérile collée autour des organes génitaux externes après une désinfection soigneuse.
- Après 3 mois : ponction sus-pubienne qui reste le moyen le plus sûr d'obtenir un échantillon d'urines correct. Ce geste est simple, rapide et non douloureux après application de pommade anesthésiante.

C. Particularités cliniques

1. LA PYÉLONÉPHRITE AIGUË

- Chez le tout petit (< 3 mois), tableau de septicémie qui peut mettre en jeu la vie de l'enfant.
- Chez l'enfant plus grand : fièvre, douleurs lombaires et signes urinaires doivent faire évoquer le diagnostic.
- À tous les âges, le tableau peut être atypique : fièvre prolongée isolée, vagues douleurs abdominales, asthénie.
- Dans tous les cas : rechercher les signes suivants :
  - douleur lombaire ;
  - rétention aiguë d'urines ;
  - et signes de septicémie (splénomégalie, localisations infectieuses pulmonaires...).
- Chez le nourrisson : rechercher en plus des anomalies de la région périnéale (hypo ou épispadias, malposition anale...).

- Les examens complémentaires nécessaires sont :
  - l'ECBU ;
  - les hémocultures ;
  - la NFS ;
  - la CRP ;
  - la créatininémie ;
  - et l'échographie rénale.
- Traitement : urgence +++ (prévention de la septicémie et des séquelles rénales).
- Recherche systématique de circonstances favorisantes avec, notamment à distance la **recherche d'un reflux vésico-urétéral** par cystographie.
- Le traitement : double antibiothérapie (céphalosporine de 3e génération + aminosides) pendant 7 jours, puis relais *per os*.
- Tétracyclines et quinolones sont contre-indiquées chez l'enfant.

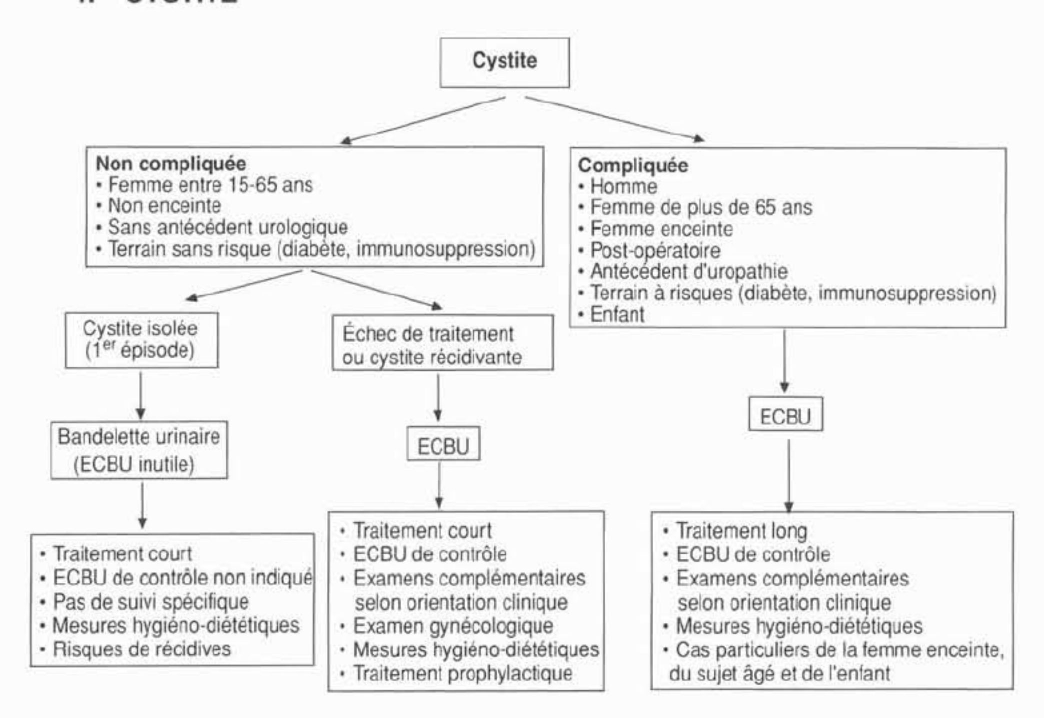
2. LA CYSTITE

- Chez le nourrisson :
  - pauvreté des signes fonctionnels ;
  - diagnostic au stade de PNA.
- Chez l'enfant plus grand : après l'acquisition de la propreté :
  - signes urinaires classiques ;
  - énurésie avec pollakiurie diurne parfois révélatrice.
- Traitement : cotrimoxazole ou amoxicilline avec adaptation secondaire à l'antibiogramme.
- La durée totale du traitement est de 7 jours.

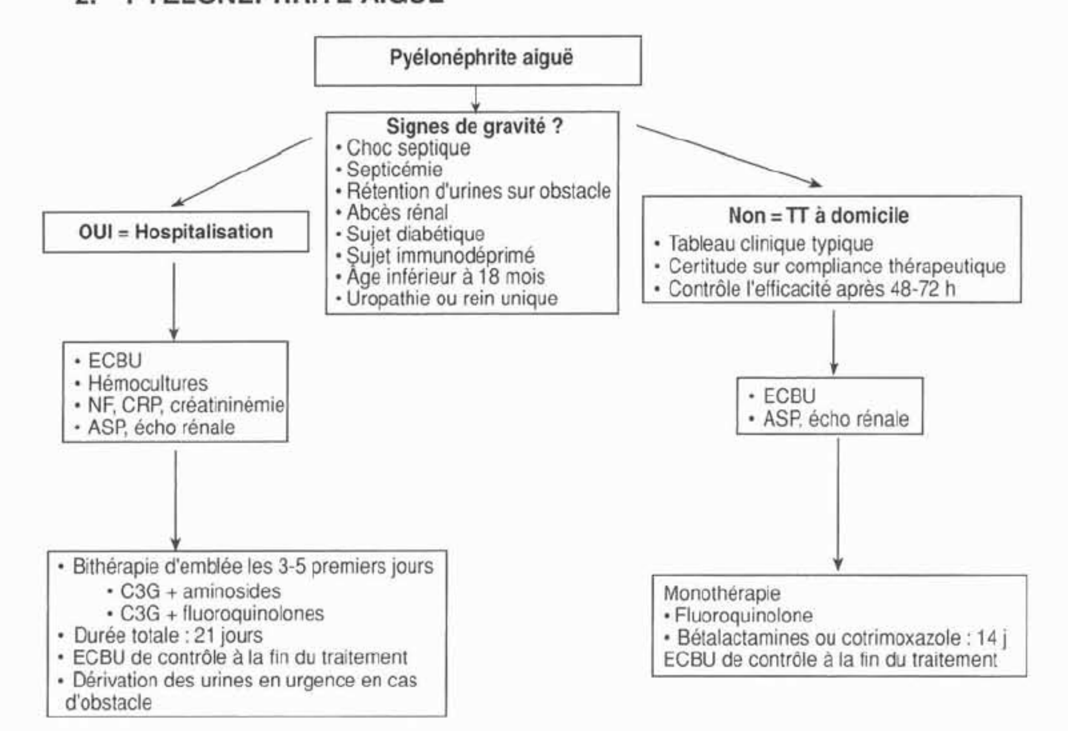
Les mesures thérapeutiques décrites dans ce chapitre sont tirées de la Conférence de consensus de la Société française de maladies infectieuses, conférence qui s'est tenue en 1991.

FICHE FLASH

1. CYSTITE



2. PYÉLONÉPHRITE AIGUË



CHAPITRE 22 ➤ LITHIASE URINAIRE

Question 259. Module 11

OBJECTIFS

- Savoir diagnostiquer et traiter une colique néphrétique.
- Connaître les principaux signes révélateurs (cliniques et imagerie) de la lithiase urinaire.
- Connaître les mécanismes de la lithogénèse et les facteurs de risque de la lithiase urinaire.
- Connaître les principaux types de lithiase urinaire et leur fréquence.
- Connaître les examens complémentaires (bilan de débrouillage) permettant d'explorer une lithiase calcique.
- Conduite diagnostique et prévention des récidives des lithiases calciques.
- Conduite diagnostique et prévention des récidives des lithiases uriques.
- Connaître les principales complications des lithiases urinaires.
- Connaître les indications du traitement urologique des lithiases urinaires.

I. PHYSIOPATHOLOGIE

- Le terme lithiase urinaire désigne la maladie caractérisée par la formation de calcul dans les reins ou dans les voies urinaires. « Lithiase » vient du grec lithos (pierre). « Calcul » vient du latin calculus (caillou).
- Un calcul est un amas compact d'une ou plusieurs substances cristallisées. Le mécanisme essentiel de la formation des calculs est une **concentration excessive dans les urines de composés peu solubles**. Ces composés, en concentration excessive, précipitent en cristaux. Les cristaux s'agrègent pour former un calcul (figure 1).

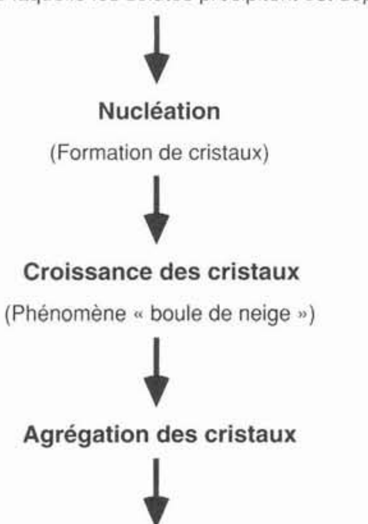
Saturation des urines

(Concentration maximale en solutés lithogènes au-delà de laquelle les solutés précipitent)



Sursaturation des urines

(La concentration maximale en solutés lithogènes au-delà de laquelle les solutés précipitent est dépassée)



Calculs

Figure 1. Mécanisme de la lithogenèse

Les principaux composants chimiques des calculs sont :
- l'oxalate de calcium (sous forme monohydratée ou dihydratée) ;
- le phosphate de calcium ;
- le phosphate ammoniacomagnésien ;
- l'acide urique ;
- et la cystine.

La lithiase constituée d'oxalate de calcium est de loin la plus fréquente (tableau 1).

Tableau 1. Répartition des types chimiques de lithiase en France

Lithiase calcique	90 %
Oxalate de calcium	75 %
Monohydratée (Whewellite)	50 %
Dihydratée (Weddellite)	25 %
Phosphate de calcium	15 %
Lithiase urique	6 %
Lithiase phospho-ammoniacomagnésienne (struvite)	2 %
Lithiase cystinique	1 %
Lithiases médicamenteuses	1 %
Lithiases métaboliques rares	
2,8-dihydroxyadénine	
xanthine	

II. ÉPIDÉMIOLOGIE

- La lithiase urinaire est une affection extrêmement fréquente, touchant en moyenne 5 % des femmes et 10 % des hommes des pays industrialisés.
- Chaque année, près de 100 000 Français souffrent de coliques néphrétiques.
- **Le risque de récidive à 5 ans est estimé à plus de 50 %.**
- Environ 5-10 % des sujets lithiasiques ont une forme sévère avec des récidives multiples et parfois une altération de la fonction rénale.
- Trois pour cent des causes d'insuffisances rénales terminales sont secondaires à une forme sévère de lithiase urinaire.

La prise en charge de la lithiase urinaire ne doit donc pas se limiter au traitement de la colique néphrétique. Après l'urgence, il faut :

- évaluer le retentissement du ou des calcul(s) sur les voies urinaires (et donc sur la fonction du rein atteint) ;
- et procéder à une enquête étiologique pour identifier la cause ou les facteurs favorisants afin de prévenir les récidives.

III. CONDUITE À TENIR EN URGENCE DEVANT UNE COLIQUE NÉPHRÉTIQUE

La colique néphrétique traduit une distension aiguë des cavités rénales par accumulation des urines en amont d'un calcul bloqué dans l'uretère.

PREMIÈRE ÉTAPE : AFFIRMER LE DIAGNOSTIC PAR L'EXAMEN CLINIQUE

Le diagnostic clinique repose sur les caractéristiques de la douleur et les signes associés (tableau 2A). Le diagnostic clinique est parfois difficile car d'autres pathologies peuvent se traduire par des douleurs similaires (tableau 2B).

Tableau 2A. Signes cliniques de la colique néphrétique

Douleur +++ :
• Extrêmement intense
• Paroxystique, entraînant anxiété et agitation
• Unilatérale à prédominance lombaire
• Irradiation vers la région inguinale
• Parfois déclenchée par un voyage...
Hématurie macroscopique ou microscopique
± Signes vésicaux : pollakiurie, fausses envies
± Signes digestifs : nausées, vomissements, arrêt du transit

Tableau 2B. Diagnostic différentiel d'une colique néphrétique

Affections urologiques	Affections non urologiques
Pyélonéphrites aiguës	Fissuration d'anévrysme de l'aorte
Tumeur du rein ou des voies urinaires	Diverticulite
Infarctus rénaux	Nécrose ischémique du cæcum
	Torsion de kyste ovarien
	Appendicite
	Colique hépatique
	Ulcère gastrique
	Pneumonie

DEUXIÈME ÉTAPE : CALMER LA DOULEUR

Une fois le diagnostic clinique posé, l'urgence est de **calmer la douleur** (tableau 3).

Tableau 3. Traitement symptomatique de la colique néphrétique

1) AINS (en l'absence de contre-indication) :
• Kétoprofène 100 mg IV en 20 mn x 3/j (2 jours maximum),
ou
• Diclofènac 75 mg IM/j (2 jours maximum).
2) Antalgique morphinique (en l'absence de contre-indication) :
• Associé aux AINS en cas de douleur intense.
• En première intention en cas de contre-indication aux AINS (insuffisance rénale, allergie, grossesse).
• Chlorhydrate de morphine 0,1 mg/kg/4 h en titration IV (demi-dose chez sujet âgé ou en cas d'insuffisance rénale).
3) ± Antispasmodiques (pas de consensus).
4) Apports hydriques à adapter à la soif et à la diurèse.
• Éviter la déshydratation +++ (en cas de vomissement).
• Ne pas induire de cure de diurèse +++ (accroît la douleur si calcul non expulsé).
5) Filtrer les urines.

TROISIÈME ÉTAPE : AFFIRMER LE DIAGNOSTIC

- Le diagnostic doit être affirmé par :
  - une **radiographie d'abdomen sans préparation** (couché de face, recherche de calcul radio opaque) ;
  - et **une échographie de l'appareil urinaire** (recherche de calcul et d'une dilatation des cavités pyélocalicielles).
- Ces examens permettent aussi d'évaluer :
  - la gravité de la colique néphrétique (rein unique, urinome, uropathie) ;
  - et les chances d'expulsion spontanée du calcul (∅ < 6 mm).

En cas de doute diagnostique, il faut recourir au scanner spiralé sans injection (qui visualise le calcul quelle que soit sa composition) ou à une urographie intraveineuse (UIV) si la TDM n'est pas disponible.

QUATRIÈME ÉTAPE : RECHERCHER UNE COMPLICATION

Il faut rapidement vérifier :

- l'**absence d'anurie** (sur lithiases bilatérales ou rein fonctionnel unique) ;
- et **l'absence d'infection des voies urinaires** (fièvre, bandelette urinaire) ;
- **l'efficacité du traitement antalgique**.

Ces complications (anurie, infection urinaire, colique néphrétique hyperalgique) né**cessitent l'hospitalisation** en urologie **pour dériver les urines en urgence** (sonde urétérale par voie endoscopique ou néphrostomie percutanée).

Un avis urologique est donc indispensable si un ou plusieurs des signes suivants sont présents :

- fièvre et/ou infection urinaire ;
- anurie ;
- colique néphrétique hyperalgique ;
- rupture de la voie excrétrice ;
- facteurs de gravité liés au terrain :
  - insuffisance rénale chronique,
  - uropathie,
  - rein unique (rein transplanté),
  - grossesse ;
- facteurs de gravité liés au calcul :
  - $\varnothing > 6$ mm,
  - calculs bilatéraux,
  - empierrement des voies excrétrices.

IV. CONDUITE À TENIR DANS LES SEMAINES QUI SUIVENT UNE COLIQUE NÉPHRÉTIQUE

Dans les jours ou semaines qui suivent une colique néphrétique, il faut :

- s'assurer de l'expulsion du calcul ;
- récupérer le calcul pour l'analyser (filtration des urines à travers un filtre à café).

Une obstruction complète de la voie excrétrice peut entraîner une atrophie rénale en 2 à 3 mois. Une obstruction chronique incomplète peut aussi conduire à une atrophie rénale secondaire.

Il faut donc **toujours s'assurer de l'expulsion du calcul fautif**. Le taux d'expulsion spontanée des calculs est voisin de 80 %. La douleur n'est pas un critère suffisant pour apprécier l'évolution car **un calcul obstructif peut parfois persister en l'absence de douleur**.

Si le calcul n'a pas été expulsé :

- la migration du calcul et le retentissement rénal doivent être jugés sur une urographie et/ou une échographie des reins réalisée 4-6 semaines après la colique néphrétique ;
- l'évolution du siège du calcul et la dilatation d'amont peuvent conduire à lever l'obstacle. Suivant la taille, le siège et le nombre du ou des calcul(s), les urologues utiliseront la lithotripsie extracorporelle, la chirurgie percutanée, l'urétéroscopie ou, beaucoup plus rarement, la chirurgie à ciel ouvert.

V. CONDUITE À TENIR À DISTANCE D'UNE COLIQUE NÉPHRÉTIQUE

L'enquête étiologique est entreprise à froid, à **distance d'au moins un mois** de tout épisode lithiasique ou intervention urologique. Elle doit être systématique.

Son but est :

- de reconnaître une lithiase secondaire ;
- et d'identifier d'éventuels facteurs lithogènes en cas de lithiase primitive.

Cette enquête repose sur l'examen clinique, des examens radiologiques et biologiques, et, si possible, sur l'analyse du calcul.

A. L'examen clinique

L'examen clinique repose avant tout sur l'interrogatoire :

- L'histoire de la maladie lithiasique doit comprendre la chronologie et les antécédents familiaux. En effet, un début dans l'enfance des épisodes lithiasiques et/ou des antécédents familiaux de calcul (en particulier dans la fratrie pour les maladies à transmission génétique récessive), doivent faire systématiquement évoquer une maladie lithiasique héréditaire (tableau 4).

Tableau 4. Lithiases héréditaires

Maladies lithiasiques héréditaires	Transmission	Composition
Lithiases cystiniques (maladie lithiasique héréditaire la plus fréquente +++)	Autosomique récessif	cystine
Lithiases calciques (rare)		
Hyperoxalurie primaire type I et type II	Autosomique récessif	Whewellite
Acidose tubulaire distale héréditaire		Phospho-calcique
avec surdité	Autosomique récessif	
sans surdité	Autosomique récessif	
sans surdité	Autosomique dominant	
Maladie de Dent	Récessif lié à X	Phospho-calcique
Lithiases puriques (très rare)		
Syndrome de Lesch-Nyhan	Dominant lié à X	Urate
Lithiase xanthique	Autosomique récessif	Xanthine
Lithiase de 2,8-dihydroxyadénine	Autosomique récessif	2,8 DHA

- Dans les antécédents personnels du malade, il faut rechercher une condition pathologique connue pour favoriser les lithiases :
  - uropathie ;
  - iléopathie (hyperoxalurie entérique) ;
  - iléostomie (acide urique) ;
  - mucoviscidose (hyperoxalurie liée à la destruction d'Oxalobacter formigenes par l'antibiothérapie) ;
  - syndrome de Sjögren (lithiase secondaire à une acidose tubulaire distale) ;

  - prise de médicaments inducteurs de lithiases métaboliques (vitamine D, acétazolamide, laxatif) ou de médicaments capables de cristalliser dans l'urine et de former des calculs médicamenteux (sulfadiazine, indinavir) ;
  - antécédents d'infections urinaires multiples et/ou de pyélonéphrite orienteront vers le diagnostic de lithiase d'infection par un germe uréasique (*Proteus, Klebsiella*).
- Enfin, l'enquête alimentaire doit porter sur la consommation des produits laitiers, des protéines carnées, de chocolat (riche en oxalate) et sur les habitudes de boisson. L'oligodipsie (apport hydrique insuffisant) est fréquente et doit être recherchée de parti pris.

B. Les examens radiologiques

- Les examens réalisés pendant la phase aiguë (abdomen sans préparation (ASP) et échographie rénale) permettront de distinguer les lithiases radio-opaques des lithiases radio-transparentes (ces dernières étant visibles seulement à l'échographie et au scanner) et d'obtenir ainsi une première indication sur leur composition (tableau 5).

Tableau 5. Radio-opacité des calculs

Radio-opaques	Radio-transparents
Lithiase calcique	Lithiase urique
Lithiase phospho-ammoniacomagnésienne	Lithiases médicamenteuses
Lithiase cystinique	Lithiase 2,8-dihydroxyadénine
	Lithiase de xanthine

- Cependant, il ne faut pas considérer qu'une lithiase est radio-transparente parce qu'elle n'a pas été vue sur le cliché d'abdomen sans préparation. En effet, la majorité des calculs responsables des coliques néphrétiques ont un diamètre inférieur à 5 mm. Ils sont donc difficiles à mettre en évidence.
- Le nombre, la taille et la localisation des calculs sont des points importants. Des calculs bilatéraux ou multiples sont hautement suggestifs d'une cause métabolique sous-jacente. De même, la présence de nombreux petits calculs à la jonction cortico-médullaire évoque des ectasies tubulaires précalicielles.
- **L'UIV** (réalisée en dehors d'un épisode obstructif) **est nécessaire** afin d'identifier les anomalies anatomiques des voies urinaires favorisant la stase urinaire :
  - syndrome de jonction pyélo-urétérale ;
  - diverticules caliciels ;
  - rein en fer à cheval ;
  - maladie de Cacchi et Ricci ou ectasies tubulaires précalicielles. Cette maladie est l'anomalie anatomique la plus fréquemment associée à une lithiase. Elle est présente dans environ 15-25 % des cas. Elle peut toucher les deux reins, un seul rein ou seulement un groupe caliciel.

C. Les examens biologiques à demander

Les examens doivent être réalisés en ambulatoire, dans des conditions habituelles d'activité et d'alimentation. Le recueil des urines des 24 h est effectué le plus souvent au cours du week-end de façon à obtenir un recueil complet. Les examens biologiques à effectuer dépendent des résultats de l'examen clinique et de l'aspect radiologique des lithiases.

Tableau 6. Examens de première intention devant une lithiase radio-opaque

Sang	Urines de 24 heures	Urine du lever
Créatininémie	Créatininurie	pH
Calcémie	Calciurie	Densité
	Uricurie	Bandelette urinaire
	Urée urinaire	
	Natriurèse	
	Volume	

Tableau 7. Examens de deuxième intention

Sang	Urines de 24 heures	Urine du lever
Bicarbonatémie	Oxalurie	Cristallurie
Phosphorémie	Citraturie	

D. L'examen des calculs

L'identification de la nature de la lithiase est fondamentale. L'analyse doit être morphologique, complétée par l'analyse en spectrophotométrie infrarouge. Cet examen est indispensable pour identifier les lithiases métaboliques rares. La composition majoritaire de la lithiase indique l'anomalie métabolique lithogène (tableau 8).

Tableau 8. Composition du calcul et anomalie métabolique

Composition majoritaire du calcul	Anomalies métaboliques
Oxalate de calcium monohydratée (Whewellite)	Hyperoxalurie
Oxalate de calcium dihydratée (Weddellite)	Hypercalciurie
Acide urique	pH urinaire acide
Phospho-ammoniacomagnésien	Infection à germe uréasique
Cystine	Cystinurie
Médicament	Précipitation d'un médicament

VI. ÉLÉMENTS D'ORIENTATION DU DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

1. EN CAS DE LITHIASE RADIO-OPAQUE

S'il s'agit de calculs radio-opaques, les examens de première intention sont indiqués dans le tableau 6.

En cas de lithiases multiples, de lithiases récidivantes, d'insuffisance rénale, ou d'anomalie des examens de première intention, il faut réaliser une exploration biologique plus approfondie résumée dans le tableau 7.

Les principales anomalies orientant le diagnostic sont les suivantes :

- **Hypercalcémie** (Ca^{2+} > 2,6 mmol/L) : mesurer la concentration de parathormone (PTH).
  a. hyperparathyroïdie primaire (HPP) :
    - 90 % des lithiases calciques associées à une hypercalcémie sont secondaires à une HPP,
    - le diagnostic repose sur la coexistence d'une augmentation du calcium ionisé plasmatique et d'un taux augmenté ou normal (et donc inapproprié) de PTH ;

  b. si la concentration de PTH est diminuée, il faut rechercher une autre cause d'hypercalcémie :
    - sarcoïdose ou autre granulomatose,
    - intoxication à la vitamine D (cf. chapitre 5),
    - immobilisation musculaire (paraplégie ou tétraplégie du sujet jeune).

  L'hypercalcémie s'accompagne habituellement d'une hypercalciurie.
- **Hypercalciurie** (calciurie > 0,1 mmol/kg/j ou rapport calciurie/créatinine urinaire > 0,36) **sans hypercalcémie** : près de la moitié des patients atteints de lithiase calcique récidivante s'avèrent avoir une hypercalciurie.
  a. L'enquête diététique doit d'abord rechercher :
    - un apport excessif de calcium (> 1 g/j) ou l'usage de vitamine D (hypercalciurie d'origine alimentaire ou médicamenteuse),
    - un apport sodé excessif : il augmente la calciurie par diminution de la réabsorption rénale,
    - un apport excessif en protéines animales : il augmente la calciurie en favorisant la libération de calcium par l'os.

    Ces facteurs nutritionnels ne se compliquent d'hypercalciurie que s'il existe un dysfonctionnement des systèmes impliqués dans la régulation du bilan calcique : l'os (résorption osseuse excessive) et/ou le tube digestif (augmentation de l'absorption digestive) et/ou le rein (défaut de réabsorption). L'ostéodensimétrie est parfois utile pour apprécier la balance calcique des malades lithiasiques hypercalciuriques

  b. Étiologies des hypercalciuries :
    - formes normocalcémiques d'affections hypercalcémiantes :
      - hyperparathyroïdie primaire normocalcémique (15 % des HPP sont normocalcémiques). La PTH doit donc être systématiquement dosée en cas d'hypercalciurie. Si la PTH est élevée, l'hyperparathyroïdie doit être confirmée par des tests dynamiques (dosage de la PTH lors d'une charge calcique),
      - immobilisation ;
    - hypercalciuries secondaires :
      - causes endocriniennes : acromégalie, hyperthyroïdie, syndrome de Cushing, phéochromocytome,
      - cause rhumatologique : maladie de Paget,
      - causes rénales (fuite rénale de calcium) : acidose tubulaire, diurétiques de l'anse, ou acétazolamide, lithium ;
    - **hypercalciurie idiopathique**, de très loin la plus fréquente des causes de lithiase avec hypercalciurie :
      - la physiopathologie de l'hypercalciurie idiopathique est inconnue. Il s'agit d'une anomalie multifactorielle avec des facteurs génétiques et nutrition-

nels. Les facteurs génétiques sont bien mis en évidence par le caractère familial de l'anomalie. La transmission pourrait être autosomique dominante ;

- contribuent à l'hypercalciurie :
  - la natriurèse : > 150 mmol/j, elle traduit un apport en NaCl supérieur à 9 g/j (L'élévation de la natriurèse de 100 mmol augmente en moyenne la calciurie de 0,7 mmol/j chez les sujets normaux et de 2,7 mmol/j chez les lithiasiques hypercalciuriques). La consommation excessive de sel doit être corrigée chez ces sujets,
  - le débit de l'urée urinaire : supérieur à 5,5 mmol/kg/j, il traduit un apport élevé en protéines (consommation quotidienne de protide en g = urée urinaire en mmol/j x 0,21). Les lithiasiques hypercalciuriques sont beaucoup plus sensibles à l'effet hypercalciuriant d'un apport élevé en protéines que les sujets normaux,
  - l'hyperuricurie (> 5 mmol/j) : elle favorise la formation de cristaux oxalocalciques.

- Anomalie du pH urinaire :
  a. un pH élevé (> 6,5) sur les urines du lever doit faire évoquer :
     - une infection à germes uréasiques,
     - ou un défaut d'acidification des urines (acidose tubulaire distale complète ou incomplète) ;

  b. un pH > 8 traduit presque toujours une infection à germes uréasiques qui doit être recherchée systématiquement par des ECBU répétés et la mise en culture du calcul.
- Volume de la diurèse < 2 l/j : un volume insuffisant d'urine, en augmentant la concentration des composants à l'origine du calcul (calciurie, oxalurie, phosphaturie...), facilite leur précipitation et favorise la formation de lithiases.
- Une densité urinaire > 1 020 sur les premières urines du matin témoigne d'une concentration excessive des urines formées pendant la nuit- et donc d'un apport hydrique insuffisant le soir au coucher.
- **ECBU : il doit être systématique devant toute lithiase radio-opaque.** Une lithiase infectieuse doit être évoquée devant un pH urinaire alcalin, une leucocyturie isolée, ou une bactériurie isolée (> 10^3 germes/ml) à germes uréasiques qu'il existe ou non une leucocyturie.
- Cristallurie sur les premières urines du matin. Simple, reproductible, peu coûteux, cet examen renseigne sur les facteurs de risque de récidive d'un patient et sur le type de lithiase (calcique, urique, cystine). La cristallurie en identifiant des cristaux de struvite (phosphoammoniacomagnésien) peut permettre d'affirmer le diagnostic de lithiase infectieuse. Cet examen n'est malheureusement effectué que dans un petit nombre de laboratoires.

NB : Le dosage de la créatinine dans les urines permet de juger du recueil des urines des 24 heures (créatininurie en mmol/j = poids en kg x (0,2 chez l'homme ou 0,15 chez la femme). Il permet de s'assurer de l'intégralité du recueil urinaire afin d'interpréter les autres examens urinaires.

2. EN CAS DE LITHIASE RADIO-TRANSPARENTE

Devant une lithiase radio-transparente, il faut rechercher avant tout une lithiase urique primitive favorisée par un pH urinaire acide (pH < 5,5). Une hyperuricurie associée n'est pas rare. Les calculs ont une couleur orangée ou rougeâtre très

caractéristique. En l'absence de calcul, l'identification de cristaux losangés à l'examen microscopique du sédiment urinaire (cristallurie) permet d'affirmer le diagnostic de lithiase urique.

Les lithiases uriques secondaires sont rares. Elles peuvent être dues :

- à une hyperproduction d'acide urique (syndrome myélo et lymphoprolifératif) ;
- à un trouble de la réabsorption tubulaire de l'acide urique (syndrome de Fanconi) ;
- à une hyperacidité urinaire par perte de bases d'origine digestive (diarrhée chronique, iléostomie).

VII. TRAITEMENT DE LA LITHIASE

A. Traitements urologiques

1. LES MOYENS

■ Lithotritie extracorporelle (LEC)

- La LEC consiste en la destruction in situ du calcul par des ondes de choc produites par un générateur externe.
- Ces ondes sont focalisées sur le calcul en transcutané par repérage radiologique ou échographique.
- Selon le type de générateur, elle peut être réalisée sans ou avec anesthésie. Les fragments doivent ensuite être éliminés par voie naturelle (colique néphrétique, dans 20 % des cas).

■ Lithotritie intracorporelle : 2 techniques

- Néphrolithotomie percutanée (NLPC). Cette technique consiste en la fragmentation et l'extraction du calcul de façon endoscopique par abord direct des cavités rénales par voie percutanée après ponction et dilatation du trajet. Les risques sont faibles (hémorragiques et infectieux principalement). Ce geste nécessite une anesthésie générale.
- Urétéroscopie : c'est l'endoscopie rétrograde de l'uretère par les voies naturelles permettant la fragmentation et l'extraction du calcul. Les complications sont rares (perforation, avulsion, sténose). Ce geste nécessite une anesthésie générale.

■ Chirurgie ouverte

Elle est toujours d'actualité pour certains types de calculs en particulier coralliformes (néphrotomie bivalve, pyélotomie, voire néphrectomie si rein détruit).

■ Cœlioscopie

Cette technique est utile dans les volumineux calculs de l'uretère lombaire.

2. LES INDICATIONS POUR LES CALCULS RADIO-OPAQUES

■ Calculs rénaux

- La LEC est indiquée en 1er intention pour les calculs < 2 cm (voire 1,5 cm pour les calculs du calice inférieur).
- La NLPC est indiquée (seule ou en association avec la LEC) pour les lithiases > 2 cm et parfois en première intention pour les calculs du calice inférieur.
- La chirurgie ouverte est indiquée pour les volumineuses lithiases coralliformes ou non accessibles à la NLPC.

■ Calculs urétéraux

- Lombaires : LEC in situ. En cas d'échec : flush du calcul en position rénale + sonde urétérale JJ puis LEC ou cœlioscopie.
- Iliaques : LEC si un repérage est possible Sinon, attendre la migration en région pelvienne ou flush + sonde urétérale JJ.
- Pelviens : urétéroscopie ou LEC (50 % d'échecs). Il ne faut pas oublier que la plupart des calculs pelviens en particulier < 6 mm s'éliminent spontanément.

B. Traitement médical préventif

Pour tous les calculs, il est nécessaire de **maintenir une diurèse > 2 litres /jours** +++ avec une prise de boissons réparties sur tout le nycthémère.

Selon la variété d'anomalie identifiée :

- Hypercalciurie idiopathique : régime normosalé (6-9 g NaCl/j), normoprotidique (1,2 g/kg/j), normocalcique (800-1 000 mg/j).
- Hyperoxalurie idiopathique : allopurinol si une hyperuricurie est associée.
- Lithiase urique : alcalinisation des urines par bicarbonate de sodium ou eau de Vichy de façon à obtenir un pH urinaire au voisinage de 6,5 (sans dépasser pH 7 afin de ne pas favoriser la précipitation de phosphate de calcium). Il faut réduire l'hyperuricurie éventuelle par des mesures diététiques (diminution des aliments riches en purines tels que la charcuterie et les abats). La prescription d'allopurinol est nécessaire si l'uricurie reste supérieure à 4 mmol/j malgré les mesures diététiques.
- Lithiase infectieuse : traitement antibiotique prolongé (2-3 mois) adapté au germe et à bonne diffusion rénale (cotrimoxazole, quinolone) après l'ablation complète du calcul.
- Lithiase cystinique : diurèse abondante > 3 litres par jour. Il faut obtenir une cystinurie < 600-800 µmol/L et un pH urinaire entre 7,5 et 8 (apport de 8 à 16 grammes de bicarbonate de sodium par jour). La prise en charge doit se faire en milieu spécialisé.

FICHE FLASH

1. DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

1) Affection fréquente (prévalence sur une vie est de 10 % dans les pays industrialisés).
2) récidivante (50 % des cas dans les 5 ans en l'absence de traitement préventif).
3) La lithiase de calcium : plus de 80 % des lithiases urinaires.
4) Autres lithiases : acide urique (10 %), struvite (lithiase d'infection, 5 %) ou composés rares (cystine, xanthine, médicamenteuses...).

2. DONNÉES PHYSIOPATHOLOGIQUES

1) formation d'un calcul : toujours la conséquence d'une augmentation de la concentration d'un sel de calcium (oxalate ou phosphate de calcium) ou d'acide urique au dessus de la solubilité du sel dans l'urine.
2) La lithiase calcique : idiopathique dans 90 % des cas. Nécessité d'éliminer les causes secondaires (hyperparathyroïdisme, acidoses tubulaires, oxalose...).

3. SUR LE DIAGNOSTIC D'UNE LITHIASE URINAIRE

1) Principale manifestation : colique néphrétique.
2) Autres manifestations : infection urinaire, hématurie macroscopique ou microscopique, douleurs lombaires ou abdominales.
3) Prise en charge urologique en urgence (dérivation des urines) justifiée en cas de colique néphrétique : i) fébrile ii) anurique iii) hyperalgique iv) avec rupture de la voie excrétrice.
4) Diagnostic radiologique de la lithiase : ASP (calculs radio-opaques), échographie et tomodensitométrie urinaire sans injection (calculs radio-opaques ou radio-clairs).
5) Calculs radio-opaques constitués : de calcium (oxalate et phosphate de calcium, struvite) ou de cystine. Les calculs radioclairs sont de nature urique.

4. SUR LE TRAITEMENT DE LA COLIQUE NÉPHRÉTIQUE ET DES CALCULS URINAIRES EN PLACE

1) Traitement de référence de la colique néphrétique : AINS.
2) Moyens urologiques de traitement des calculs radio-opaques en place :
   - lithotritie extracorporelle (pour les calculs rénaux de moins de 2 cm et pour les calculs urétéraux de moins de 1 cm) ;
   - néphrolithotomie percutanée (pour les calculs rénaux volumineux) ;
   - chirurgie conventionnelle (calculs corraliformes, échecs des autres techniques) ;
   - urétéroscopie (calculs urétéraux du bas uretère de petite taille).
3) Les calculs radioclairs d'acide urique traités par alcalinisation systémique ou in situ

5. SUR LES FACTEURS DE RISQUE DE LITHIASE CALCIQUE IDIOPATHIQUE

1) Trois grands types de facteurs de risque :
   - facteurs génétiques (fréquence des cas familiaux de la maladie) ;
   - facteurs urologiques (stagnation des urines) : ectasie canaliculaire précalicielle (Cacchi Ricci) ;
   - facteurs métaboliques : volume de diurèse insuffisant, hypercalciurie, hyperoxalurie, hyperuricurie et hypocitraturie (cf. ci-dessous).
2) L'hypercalciurie (> 0,1 mmol/kg/j) :
   - secondaire à une hypercalcémie (hyperparathyroïdisme) ou une cause connue (diurétiques de l'anse...) ;
   - **hypercalciurie idiopathique** favorisée par apports alimentaires trop élevés de calcium et/ou de NaCl et/ou de protéines.
3) L'hyperoxalurie le plus souvent idiopathique, parfois favorisé par un régime trop restreint en Ca.

4) L'hyperuricurie diminue la solubilité de l'oxalate de calcium.
5) L'hypocitraturie favorise la lithiase (citrate : inhibiteur de la lithogénèse calcique).

6. SUR LE TRAITEMENT MÉDICAL PRÉVENTIF DE LA LITHIASE CALCIQUE IDIOPATHIQUE

1) Principes généraux du traitement :
   - basé sur la cure de diurèse (+++) ;
   - doit être prolongé et durer au minimum le temps de corriger les facteurs métaboliques ;
   - doit être adapté à l'intensité de la maladie lithiasique (diurèse ± régime puis médicaments).
2) Le traitement associe :
   - cure de diurèse avec boissons réparties sur le nycthémère ;
   - en cas d'hypercalciurie : régime apportant 1 g/j de Ca, restreint en NaCl et en protéine ; diurétique thiazidique si maladie évolutive et hypercalciurie résistante ;
   - en cas d'hyperoxalurie : régime pauvre en oxalate ;
   - en cas d'hyperuricurie : régime pauvre en purine ; allopurinol en cas d'échec ;
   - en cas d'hypocitraturie : régime riche en alcalins (fruits et légumes),± citrate médicinal.

7. SUR LA PHYSIOPATHOLOGIE ET LE TRAITEMENT DE LA LITHIASE URIQUE

1) 10 % des lithiases urinaires : le plus souvent idiopathique en rapport avec une hyperacidité des urines de cause inconnue. Fréquente chez le sujet âgé.
2) Les formes secondaires rares et en rapport avec une goutte primitive ou des maladies hématologiques (leucémies...). Accompargnées d'hyperuricémie et d'hyperuricurie.
3) Le diagnostic des calculs (radioclairs) : échographie ou tomodensitométrie.
4) L'acide urique : très soluble dès que le pH des urines est > à 6.
5) Le traitement préventif de la lithiase urique primitive repose sur :
   - la cure de diurèse ;
   - l'alcalinisation des urines (eau de Vichy, HCO_3, citrate) ;
   - l'autosurveillance par le malade de son pH urinaire à l'aide de bandelettes réactives.

8. SUR LA PHYSIOPATHOLOGIE ET LE TRAITEMENT DE LA LITHIASE CYSTINIQUE

1) Lithiase cystinique (1 % des lithiases) : seule manifestation d'une maladie héréditaire autosomique récessive (élévation de la concentration urinaire de cystine à l'origine de calculs récidivants).
2) Calculs radio-opaques : diagnostic posé par l'analyse des calculs et dosage de la cystine urinaire.
3) Risque d'insuffisance rénale chronique réel du fait des complications des calculs (obstacle, infections) et des interventions urologiques.
4) Traitement : dilution et alcalinisation des urines, régime hypoprotidique et désodé.

9. SUR LA PHYSIOPATHOLOGIE ET LE TRAITEMENT DE LA LITHIASE DE STRUVITE (PHOSPHATE AMMONIACO-MAGNÉSIEN)

1) Physiopathologie (moins de 5 % des calculs) : infections urinaires à germes uréasiques (*Proteus*, *Klebsiella*...) modifiant la composition des urines et favorisent la précipitation du phosphate, de l'ammoniac et du magnésium. Calculs se chargent en calcium et deviennent radio-opaques.
2) Calculs souvent très volumineux (corraliforme).
3) Traitement : ablation complète des calculs par les techniques urologiques et stérilisation des urines (antibiothérapie prolongée).

OBJECTIFS

- Connaître les conséquences du vieillissement rénal sur la fonction rénale, l'équilibre hydro-électrolytique et la prescription médicamenteuse.
- Savoir diagnostiquer une insuffisance rénale chez le sujet âgé.
- Connaître les particularités de la prise en charge thérapeutique de l'insuffisance rénale chronique du sujet âgé.

I. LE VIEILLISSEMENT PHYSIOLOGIQUE DES FONCTIONS RÉNALES

A. Épidémiologie et définition du vieillissement rénal

- Le vieillissement rénal est asymptomatique. Il ne s'accompagne ni de protéinurie, ni d'hématurie significative.
- Son retentissement fonctionnel est peu sensible en situation stable.
- Par contre, **il limite les capacités d'adaptation à des variations brutales des apports hydro-électrolytiques ou de l'hémodynamique**, expliquant la survenue plus fréquente d'insuffisance rénale aiguë dans des situations pathologiques.
- Il impose des adaptations thérapeutiques chez toutes les personnes âgées.

Tableau 1. Modifications morphologiques

• Réduction de la taille des reins de 0,5 cm par 10 ans après 40 ans
• Diminution du nombre de glomérules fonctionnels de 10 % après 70 ans et de 30 % à 80 ans

Tableau 2. Modifications fonctionnelles

• **Baisse progressive du débit de filtration glomérulaire** (DFG), d'environ 10 ml/min/décennie après 40 ans.
• Baisse du débit sanguin rénal de 600 à 300 ml/min/1,73 m^2 entre 30 et 80 ans.

B. Modifications morphologiques et fonctionnelles

- Elles sont **inégales** d'un individu à l'autre (tableaux 1 et 2).
- Ces modifications soulignent l'importance de la mesure de la filtration glomérulaire chez les personnes âgées (cf. tableau 3).
- Du fait de la diminution de la masse musculaire, le simple dosage de la créatininémie donne un mauvais reflet la fonction rénale chez le sujet âgé et conduit le plus souvent à sous-estimer la sévérité de l'insuffisance rénale. Il est nécessaire de recourir systématiquement au calcul de la clairance estimée selon la méthode de Cockcroft
- Ainsi une valeur de créatinine plasmatique > 110 µmol/L peut traduire une insuffisance rénale chronique déjà sévère chez la personne âgée.

C. Modifications tubulaires et troubles hydro-électrolytiques

Les troubles hydro-électrolytiques sont fréquents chez le sujet âgé car les capacités d'adaptation du rein sont rapidement dépassées en cas de modifications des apports, de pathologies associées ou de prescription médicamenteuse.

D. Hormones et facteurs autocrines

- Réduction de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (baisse de l'ARP, de l'angiotensine II, et de l'aldostéronémie).

Tableau 3. Importance de l'évaluation du DFG par la méthode de Cockcroft

Formule de Cockcroft et Gault Cl. créat = $\frac{(140\text{-âge}) \times \text{poids}}{\text{Créatininémie } (\mu mol/L)} \times A$ A = 1,03 chez la femme A = 1,23 chez l'homme
Exemple 1 : Homme, 35 ans, 86 kg Créatininémie = 110 µmol/L Clairance = 100 ml/min
Exemple 2 : Femme, 82 ans, 55 kg Créatininémie = 110 µmol/L Clairance = 30 ml/min

Tableau 4. Anomalies hydro-électrolytiques chez le sujet âgé

	Mécanismes	Conséquences
Eau	Capacité de concentration diminuée Capacité de dilution diminuée Diminution de la soif (altération des osmorécepteurs)	Augmentation des risques d'hyponatrémie : • En cas d'augmentation brutale des apports hydriques • En cas de traitement médicamenteux, diurétique ou psychotrope Augmentation des risques d'hypernatrémie : • Faible sauf en cas de restriction de l'accès à l'eau (vieillard hémiplégique, canicule) • Risque d'hypernatrémie majoré
Sodium	Réponse rénale retardée en cas de modifications rapides des apports	• Risque d'hypovolémie (réduction des apports, pertes sodées, diurétiques...) OU • Risque de surcharge hydrosodée en cas d'apports excessifs de sodium
Potassium	Réduction du pool potassique (fonte musculaire, réduction des apports) Diminution de l'excrétion urinaire de K secondaire à la réduction chronique du SRAA	• Hypokaliémie (aggravée par traitement diurétique thiazidique) • Hyperkaliémie (aggravée par la prise d'IEC, ARA2, AINS, diurétiques épargneurs de potassium)
Calcium	Carence en vitamine D fréquente	• Hypocalcémie, hyperparathyroïdie secondaire

SRAA = système rénine-angiotensine-aldostérone

II. INSUFFISANCE RÉNALE AIGUË DU SUJET ÂGÉ

La symptomatologie et le diagnostic n'ont pas de spécificités particulières. Certaines étiologies sont cependant plus fréquentes chez le sujet âgé.

L'incidence de l'insuffisance rénale aiguë augmente exponentiellement avec l'âge.

Tableau 5. Principales causes d'IRA chez le sujet âgé

Type d'IRA	Contexte et diagnostic
• IRA fonctionnelles	• Signes d'hypovolémie, insuffisance cardiaque, prise d'IEC, ARA2, AINS, diurétiques
• IRA néphrotoxiques	• AINS, produits de contraste iodés, aminosides, anticancéreux (cisplatine...)
• IRA par obstacle	• Échographie (adénome ou cancer prostate, cancers pelviens)
• Myélome	• Radio osseuses, pic monoclonal sang et/ou urines, myélogramme
• Glomérulonéphrite rapidement progressive*	• Signes extra-rénaux et anticorps anticytoplasme des polynucléaires
• Embolies de cristaux de cholestérol	• Cathétérisme récent, anticoagulants, orteils « pourpres »

* Un syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive est une indication urgente à la biopsie rénale et l'âge même avancé ne constitue pas une contre-indication à ce geste diagnostique.

III. INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE DU SUJET ÂGÉ

A. Incidence

L'incidence de l'insuffisance rénale augmente avec l'âge : après 70 ans, près de 5 % des hommes et près de 1 % des femmes ont une créatinine plasmatique supérieure à 180 µmol/L. L'hypertension artérielle et les autres facteurs de risque athéromateux (hyperlipidémie...) participent au vieillissement rénal.

B. Causes fréquentes d'IRC chez le sujet âgé

L'IRC peut être la conséquence de maladies rénales anciennes d'évolution lente (par exemple la polykystose rénale) ou de maladies plus spécifiques au sujet âgé : néphropathies par obstacle, néphropathies ischémiques (sténoses athéromateuses des artères rénales...).

IV. PRISE EN CHARGE DE L'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE DE LA PERSONNE ÂGÉE

A. Spécificités de la prise en charge chez le sujet âgé

1. Les facteurs d'aggravation sont ceux de toute insuffisance rénale en particulier avec en particulier les causes d'IRA fonctionnelles, obstructives et toxiques citées dans le tableau 5.
2. Les **accidents d'hyperkaliémie sont fréquents** :
   - favorisés par la prise d'AINS, IEC, ARA2 ;
   - risque majoré par le statut d'hyporéninisme-hypoaldostéronisme.
3. L'insuffisance rénale modifie la pharmacocinétique de nombreux médicaments (++).

   L'adaptation des posologies est nécessaire :
   - réduction de la posologie unitaire ;
   - et/ou augmentation de l'intervalle entre 2 administrations.

B. Ralentir le rythme évolutif de l'insuffisance rénale chronique

- Les recommandations sur la néphroprotection doivent être appliquées, mais posent trois problèmes spécifiques au sujet âgé :
- Le contrôle de l'HTA :
  - éviter les variations brutales de l'hémodynamique et les accidents d'hypotension orthostatique ;
  - l'utilisation des bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone :
    - risque élevé d'accidents iatrogènes car fréquence de la pathologie artérielle rénale,
    - surveillance clinique et biologique indispensable à l'introduction du traitement,
    - une augmentation initiale modérée de la créatininémie peut être tolérée (< 25 %).

- Le régime hypoprotidique :
  - la réduction spontanée des apports protidiques rend le plus souvent inutile la recommandation d'apports limités de l'ordre de 0,8 g/kg/j ;
  - le risque de dénutrition est élevé en cas de régimes restreints.

C. Traiter le retentissement de l'insuffisance rénale

- Correction des désordres métaboliques (acidose, troubles phospho-calciques, hyperkaliémie...).
- Correction de l'anémie.

D. L'épuration extra-rénale (dialyse)

- Il n'y a pas de limites théoriques d'âge pour démarrer l'épuration extra-rénale itérative.
- La stratégie de dialyse est comparable à celle de l'adulte :
  - hémodialyse périodique ou dialyse péritonéale (DP) ;
  - la DP permet un traitement à domicile, bien adapté aux personnes âgées.
- La survie moyenne apportée par la dialyse débutée après 75 ans est de l'ordre de 50 % à 2 ans, mais avec de très larges variations inter-individuelles :
  - les comorbidités (insuffisance cardiaque, coronaropathies, AVC...) influencent le pronostic ;
  - la prise en charge en dialyse doit être envisagée avec le patient et son entourage familial et médical.
- Les contre-indications à la prise en charge en dialyse sont à discuter au cas par cas. La survenue de certaines pathologies peut conduire à envisager l'arrêt de l'épuration extra-rénale (tableau 3).

Tableau 6. Contre-indications potentielles de la prise en charge en dialyse

• Cancer avec métastases disséminées
• Démence évoluée
• Accidents vasculaires cérébraux invalidants
• Autre pathologie invalidante au stade terminal

- La transplantation rénale est exceptionnellement envisagée après 70 ans.

FICHE FLASH

1. LE VIEILLISSEMENT PHYSIOLOGIQUE DES FONCTIONS RÉNALES

- Baisse progressive du débit de filtration glomérulaire (DFG), d'environ 10 ml/min /décennie après 40 ans.
- Modifications des capacités de dilution = risque d'hyponatrémie.
- Modifications des capacités concentration des urines (+ diminution de la soif ou de l'accès à l'eau) = risque d'hypernatrémie.
- Risque d'hypokaliémie (réduction des apports, traitements par diurétiques thiazidiques).
- Risque d'hyperkaliémie (AINS, IEC, ARA2).
- Risque d'hypocalcémie (carence d'apports et en vitamine D).

2. INSUFFISANCE RÉNALE AIGUË

IRA fonctionnelles
IRA néphrotoxiques
IRA par obstacle
Myélome
Glomérulonéphrite rapidement progressive*
Embolies de cristaux de cholestérol

3. INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE

Conséquence de :

- Maladies rénales anciennes (ex polykystose rénale).
- Maladies plus spécifiques au sujet âgé : néphropathies par obstacle, néphropathies ischémiques (sténoses athéromateuses des artères rénales...).

4. PRISE EN CHARGE DE L'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE DU SUJET ÂGÉ

A. Spécificités

- Facteurs d'aggravation : causes d'IRA fonctionnelles, obstructives et toxiques.
- Accidents d'hyperkaliémie fréquents :
  - favorisés par la prise d'AINS, IEC, ARA2.
- IR modifie la pharmacocinétique des médicaments (++) :
  - adaptation des posologies nécessaire.

B. Ralentir le rythme évolutif de l'IRC

- Appliquer les recommandations sur la néphroprotection.
  Contrôle de l'HTA :
  - éviter les accidents d'hypotension orthostatique ;
  - utilisation des bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone plus complexe (pathologie vasculaire rénale fréquente) : surveillance nécessaire ++ ;
  - régime hypoprotidique le plus souvent inutile (réduction spontanée des apports) : risque de dénutrition.

C. Traiter le retentissement de l'insuffisance rénale

- Correction des désordres métaboliques (acidose, troubles phospho-calciques, hyperkaliémie...).
- Correction de l'anémie.

D. L'épuration extra-rénale

- Pas de limites théoriques d'âge pour démarrer l'épuration extra-rénale itérative.
- Stratégie de dialyse comparable à celle de l'adulte :
  - Hémodialyse périodique ou dialyse péritonéale (DP) ;
  - DP permet un traitement à domicile, bien adapté aux personnes âgées.
- Survie moyenne si dialyse débutée après 75 ans = 50 % à 2 ans :
  - comorbidités (insuffisance cardiaque, coronaropathies, AVC...) influencent le pronostic ;
  - prise en charge en dialyse discutée avec le patient et son entourage.
- Contre-indications à la prise en charge en dialyse sont à discuter au cas (ex. démence ou cancer métastasé).
- Transplantation rénale exceptionnellement proposée après 70 ans.

CHAPITRE 24 ➤

IATROGÉNIE EN NÉPHROLOGIE. DIAGNOSTIC ET PRÉVENTION

Question 181. Module 11

OBJECTIFS

- Connaître les principaux médicaments néphrotoxiques et les mécanismes de leur néphrotoxicité.
- Savoir diagnostiquer une atteinte rénale d'origine médicamenteuse.
- Argumenter les principes du traitement préventif des atteintes rénales médicamenteuses.
- Connaître les effets secondaires rénaux des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2, des anti-inflammatoires non stéroïdiens, des produits de contraste iodés.
- Savoir prescrire les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion.
- Connaître les règles de prescription des médicaments au cours de l'insuffisance rénale chronique

Le problème posé par la néphrotoxicité des médicaments est celui de leur prescription chez des individus à risque, en particulier chez les sujets âgés et les individus en situation clinique instable.

I. PHYSIOPATHOLOGIE

Les effets indésirables rénaux des médicaments sont variés ; leur pronostic dépend du type de molécule en cause et des pathologies associées.

A. Principaux médicaments néphrotoxiques et mécanismes des effets indésirables (tableau 1)

- Un même médicament peut avoir un effet délétère sur le rein par **plusieurs mécanismes**. Par exemple, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) peuvent induire des troubles fonctionnels (insuffisance rénale fonctionnelle, rétention hydrosodée), une néphrite tubulo-interstitielle immunoallergique ou une glomérulonéphrite extramembraneuse.
- De plus, certains médicaments ont à la fois une **toxicité aiguë et une toxicité chronique**, l'exemple le plus connu est celui de la ciclosporine. La ciclosporine induit une insuffisance rénale fonctionnelle par hypoperfusion

rénale et une insuffisance rénale organique par toxicité tubulaire interstitielle.

Tableau 1. Mécanismes et topographie des principaux effets indésirables rénaux des médicaments

Mécanismes, atteinte	Principaux médicaments
Hypoperfusion rénale avec insuffisance rénale fonctionnelle (mécanisme vasculaire)	AINS*, IEC**, ARA2***, ciclosporine, tacrolimus
Toxicité tubulaire directe	Aminosides, produits de contraste iodés, cisplatine, ifosfamide, ciclosporine, tacrolimus, dextran, immunoglobulines IV
Toxicité tubulaire indirecte :	
• par rhabdomyolyse	Fibrates, statines
• par hémolyse	Quinine, rifampicine
• par cristallurie	Acyclovir, foscarnet, indinavir, sulfonamide, méthotrexate
Toxicité tubulo-interstitielle	Lithium, tenofovir
Mécanisme immuno-allergique : NTIA****	AINS, β-lactamines, rifampicine, cimétidine, ciprofloxacine, diurétiques, allopurinol...
Mécanisme immunologique (atteinte glomérulaire)	AINS, D-pénicillamine, interféron, sels d'or
Microangiopathie thrombotique	Ciclosporine, gemcitabine, clopidrogel, mitomycine
Fibrose rétropéritonéale	Ergotamine, β-bloquants

* anti-inflammatoires non stéroïdiens
** inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
*** inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine 2
**** néphrite tubulo-interstitielle immuno-allergique

Les **atteintes tubulo-interstitielles** peuvent être séparées en deux types :

- les atteintes toxiques directes, les plus fréquentes, **dose-dépendantes et évitables** par la prescription d'une posologie adéquate et la surveillance du traitement ;
- les **atteintes immuno-allergiques indépendantes de la dose administrée**. Elles surviennent après un premier contact avec la molécule. Elles sont volontiers accompagnées d'éruption cutanée, d'éosinophilie et/ou d'une augmentation des IgE, et parfois d'une cytolyse hépatique relevant du même mécanisme. Elles sont peu évitables, sauf si des réactions allergiques antérieures avec la même molécule ont été identifiées par un interrogatoire soigneux.

B. Facteurs de risques liés à l'état du patient

- **L'insuffisance rénale fonctionnelle (IRF)** est un facteur de risque important. L'hypoperfusion rénale, quelle que soit sa cause (insuffisance cardiaque, hypovolémie induite par les diurétiques...), altère l'activité métabolique rénale. L'IRF peut ainsi précéder et favoriser l'insuffisance

rénale aiguë organique par toxicité tubulaire, par exemple avec les produits de contraste iodés.

- **Les atteintes tubulaires toxiques** surviennent volontiers dans un contexte où **plusieurs facteurs de risque sont associés** (tableau 2) :
  - **âge supérieur à 60 ans** ;
  - **insuffisance rénale** ;
  - **néphropathie préexistante** (diabète) ;
  - **utilisation de posologies trop fortes** ou trop prolongées (notion de dose cumulée) ;
  - **association de plusieurs médicaments néphrotoxiques** ;
  - **myélome**.

II. TABLEAUX CLINIQUES ET CONDUITE À TENIR

La symptomatologie et le pronostic seront différents selon le mode d'action de la molécule. La présentation la plus fréquente est l'insuffisance rénale aiguë.

A. Insuffisances rénales aiguës

1. IRA HÉMODYNAMIQUES ET FONCTIONNELLES

- Les critères diagnostiques sont analysés dans le chapitre 14.
- Les **principales molécules** responsables d'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle sont :
  - les **diurétiques** ;
  - les **AINS** ;
  - les **IEC** ;
  - les **ARA2** ;
  - la **ciclosporine A**.
- L'association de plusieurs de ces molécules aggrave le risque (++).
- Les risques d'IRF liés à la nature de la molécule peuvent être potentialisés par certaines pathologies : **insuffisance cardiaque**, **déshydratation secondaire à des troubles digestifs ou une fièvre**.
- Conduite à tenir : **l'arrêt de la molécule** en cause et **l'expansion volémique** entraînent une réversibilité sans séquelle. L'attitude doit être avant tout préventive : introduction et utilisation des molécules à risques sous surveillance clinique (troubles de l'hydratation) et de la fonction rénale.

2. LA NÉCROSE TUBULAIRE TOXIQUE

- La nécrose tubulaire toxique est l'effet indésirable rénal grave **le plus fréquent**.
- Le processus est « dose dépendant » et potentialisé par l'existence de **facteurs de risques** :
  - âge supérieur à 60 ans ;
  - insuffisance rénale organique ou fonctionnelle préexistante.

- **Le diagnostic** repose sur la notion d'insuffisance rénale dont la progression varie de quelques jours à quelques semaines, éventuellement jusqu'à l'oligo-anurie, sans protéinurie glomérulaire ni hématurie.
- Certaines molécules comportent des particularités sémiologiques :
  - l'atteinte tubulaire du cisplatine s'accompagne d'une fuite urinaire de calcium et de magnésium ;
  - l'amphotéricine B entraîne une hypokaliémie et une acidose tubulaire distale.
- **La gravité** est liée :
  - à la morbi-mortalité de l'IRA sévère ;
  - aux séquelles sous forme d'IRC ;
  - et aux conditions pathologiques surajoutées.
- **Conduite à tenir** : le traitement curatif nécessite :
  - l'arrêt de tous les médicaments potentiellement néphrotoxiques ;
  - l'hospitalisation ;
  - le maintien d'une hydratation adéquate ;
  - la prise en charge symptomatique de l'IRA (éventuellement l'épuration extrarénale).
- Mais la plupart de ces IRA sont évitables en appliquant les mesures préventives recommandées.

3. LES NÉPHROPATHIES INTERSTITIELLES AIGUËS IMMUNO-ALLERGIQUES

- Le diagnostic est évoqué notamment lors de la prescription de molécules réputées « allergisantes » chez un patient qui a des symptômes cliniques évocateurs. Les médicaments les plus souvent responsables sont indiqués dans le tableau 2.

Tableau 2. Principaux médicaments responsables de NIA

Antibiotiques	Autres médicaments
β-lactamines (pénicillines A et M)	AINS
céphalosporines	Allopurinol
rifampicine	Antivitamine K
sulfamides	Diurétiques
quinolones	Antisécrétoires gastriques : inhibiteurs de la pompe H^+, anti-H_2

- **Les signes extra-rénaux évocateurs** ne sont pas constants ; leur absence n'exclut pas le diagnostic :
  - prurit ;
  - éruption cutanée, rash ;
  - arthralgies ;
  - cytolyse hépatique ;
  - éosinophilie.

- Les signes rénaux les plus fréquents sont :
  - **élévation rapide de la créatinine** ;
  - **protéinurie faible**, inférieure à 1 g/L ;
  - une **hématurie** est possible mais rare ;
  - une **éosinophilurie** est possible (à rechercher par l'examen cytologique des urines fraîches).
- La biopsie rénale n'est pas indispensable si une amélioration rapide de la fonction rénale survient à l'arrêt de la molécule. Elle pourrait montrer un infiltrat interstitiel riche en éosinophiles.
- Les formes sévères peuvent entraîner des séquelles : fibrose interstitielle, atrophie tubulaire et insuffisance rénale chronique.
- **Conduite à tenir** :
  - l'arrêt de la molécule ;
  - la corticothérapie est parfois proposée ;
  - la ré-introduction est contre-indiquée.

B. Insuffisance rénale chronique (IRC)

- L'élévation de la créatinine est accompagnée d'un **syndrome urinaire pauvre** (protéinurie faible ou absente ; absence d'hématurie).

Tableau 3. Principaux médicaments responsables de néphrotoxicité chronique

Lithium
Ciclosporine A, tacrolimus
Analgésiques
Mode de révélation souvent aiguë
Cisplatine
Antiviraux (foscarnet, cidofovir, tenofovir)

- **Néphropathie du lithium** :
  - le diabète insipide néphrogénique est fréquent, responsable d'un syndrome polyuro-polydipsique ; l'atteinte tubulaire devient irréversible au cours du temps ;
  - risque d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale.
- **Néphropathie des analgésiques** :
  - initialement décrite avec la phénacétine mais également imputable aux analgésiques consommés en grande quantité (aspirine, paracétamol, AINS...) et en association (**dose cumulée** de l'ordre de un à plusieurs kgs sur plusieurs années) ;
  - évolution émaillée d'épisodes de **nécrose papillaire** (colique néphrétique, hématurie macroscopique), parfois asymptomatiques ;
  - intérêt diagnostique de la **TDM rénale** sans injection (met en évidence la diminution de taille, les irrégularités des contours rénaux et les séquelles calcifiées des nécroses papillaires).

- **Néphrotoxicité chronique des inhibiteurs de la calcineurine** (ciclosporine et tacrolimus) :
  - atteinte quasi constante en cas de traitement prolongé, peu réversible ;
  - l'histologie est caractéristique : artériolopathie oblitérante et fibrose interstitielle en bandes avec atrophie tubulaire.

C. Autres lésions plus rares

1 ATTEINTES GLOMÉRULAIRES

■ Syndrome néphrotique avec lésions glomérulaires minimes

- Médicaments impliqués :
  - les AINS ;
  - l'interféron.
- Conduite à tenir : l'arrêt du traitement est suivi d'une diminution de la protéinurie en quelques jours ou plus souvent quelques semaines.

■ Glomérulonéphrite extra-membraneuse

- Médicaments impliqués :
  - les sels d'or (10 % des patients traités) ;
  - la **D-pénicillamine** (5 à 20 % des patients traités) ;
  - les **AINS**.
- Conduite à tenir : à l'arrêt du traitement, la diminution de la protéinurie est lente (quelques mois).

2. LITHIASE ET CRISTALLURIE

- Environ **1 % des lithiases** seraient liées à l'administration de médicaments.
- Lithiase et cristallurie peuvent être observées :
  - soit par cristallisation du médicament ou d'un de ses métabolites (indinavir) ;
  - soit par effet métabolique induit : hypercalciurie sous vitamine D, hyperoxalurie sous fortes doses de vitamine C, hyperuricurie...
- Conduite à tenir : arrêt de la molécule. Le maintien d'une diurèse abondante diminuera la cristallurie.

3. FIBROSE RÉTROPÉRITONÉALE

- Des urétéro-hydronéphroses avec IRC peuvent survenir par fibrose rétropéritonéale, exceptionnellement lors de traitement de longue durée par β-bloquants, ou avec des dérivés de l'ergot de seigle, ou d'autres molécules comme la bromocriptine.
- Conduite à tenir : arrêter le médicament en cause et d'appliquer le traitement urologique adapté.

III. DIAGNOSTIC D'ATTEINTE RÉNALE MÉDICAMENTEUSE. IMPUTABILITÉ

Ce diagnostic doit toujours être évoqué ; il repose sur l'association d'arguments sémiologiques et chronologiques entre la prise du médicament et l'apparition des signes. Le tableau 4 énumère les signes qui permettent de différencier une atteinte toxique d'une atteinte immuno-allergique.

Tableau 4.

Signes en faveur d'une atteinte médicamenteuse « toxique »	Signes en faveur d'une atteinte médicamenteuse « immuno-allergique »
Relation directe entre dose et signes de toxicité	Pas de relation avec la dose
Concentrations élevées du médicament	Réapparition des mêmes symptômes après nouvelle administration
Pauvreté des signes cliniques : absence de manifestations extrarénales	Manifestations extrarénales associées : rash, fièvre, arthralgies…
Absence d'anomalies immunologiques	Éosinophilie/éosinophilurie
Signes histologiques : atteinte tubulaire prédominante	Signes histologiques : infiltrat interstitiel ± granulomateux
Évolution favorable	Évolution vers l'insuffisance rénale chronique plus fréquente

IV. MESURES PRÉVENTIVES

Il faut :

- utiliser uniquement s'ils sont **indispensables** les médicaments responsables d'effets indésirables rénaux chez les patients à risques, sous surveillance et pendant un temps le plus court possible ;
- maintenir un **état d'hydratation optimal** pendant la prise de médicaments à toxicité tubulaire ;
- ne pas associer **plusieurs** médicaments néphrotoxiques ;
- **adapter les posologies** à la fonction rénale pour les molécules à élimination rénale, en s'aidant éventuellement de dosages sanguins ;
- au cours du traitement surveiller le **marqueur d'effet indésirable** : créatinine +/- clairance pour les molécules responsables d'insuffisance rénale, protéinurie pour les atteintes glomérulaires ;
- en cas d'utilisation de produits de contraste iodés, il faut :
  - assurer une hydratation abondante par la perfusion de solution saline isotonique (9 g ‰) ou de bicarbonate isotonique (14 g ‰) (1 ml/kg/h, à débuter 12 h avant l'examen et à poursuivre 12 h après),
  - arrêt des diurétiques,
  - la prescription préventive de N-acétyl-cystéine (600 mg x 2/j la veille et le jour de l'examen est proposée mais d'efficacité non démontrée.

V. SAVOIR PRESCRIRE LES IEC ET LES ARA2

- La prescription des IEC, mais aussi d'ARA2, expose au risque d'IRA en particulier chez les patients présentant une **sténose du tronc des artères rénales** ou des artères intrarénales.
- Toutes les situations d'**hypoperfusion rénale** s'accompagnent d'une activation du système rénine-angiotensine-aldostérone et donc de risque d'IRA lors de l'utilisation des IEC ou ARA2.
- Afin de limiter le risque d'IRA des **mesures préventives** sont efficaces :
  - ne pas introduire d'IEC/ARA2 chez un **patient déshydraté** ou en régime désodé strict ; ou en situation hémodynamique instable ;
  - augmenter progressivement les posologies par **paliers** (de quelques jours à 1 semaine) chez les patients à risques (âge supérieur à 60 ans, IRC, insuffisance cardiaque, traitement diurétique) en surveillant la fonction rénale et la kaliémie ;
  - informer le patient de la nécessité d'arrêter les IEC/ARA2 en cas de fièvre, troubles digestifs, intervention chirurgicale, ou diminution de la diurèse (risque d'insuffisance rénale fonctionnelle) ;
  - n'introduire un autre médicament modifiant l'hémodynamique rénale (AINS) que s'il est **indispensable** en discutant l'arrêt des IEC (discuter le bénéfice et les risques). Surveiller alors la fonction rénale toutes les 72 heures.

VI. SAVOIR PRESCRIRE LES AINS

- Les AINS peuvent induire des effets indésirables rénaux multiples : **atteinte glomérulaire**, **NTIA, IRF** voir **IRC**.
- Les AINS (inhibiteurs de la cyclooxygénase inclus) sont susceptibles d'induire une IRF surtout dans les situations où le maintien de la perfusion rénale repose sur les prostaglandines vasodilatatrices :
  - **insuffisance cardiaque** ;
  - **sténose d'artère rénale** ;
  - **diabète** ;
  - **déshydratation**...
- Afin d'éviter le risque d'insuffisance rénale les **mesures préventives** sont indiquées :
  - prescription **limitée dans le temps** chaque fois que possible ;
  - ne pas associer des antagonistes du SRA (IEC/ARA2) ou d'autres médicaments néphrotoxiques. Surveiller la tolérance si l'association est indispensable (rétention hydrosodée, fonction rénale, kaliémie, protéinurie) ;
  - **chez l'IRC** : les AINS sont **contre-indiqués** (même pour une durée limitée) si la clairance de la créatinine est inférieure à 20 ml/min. La prescription doit être limitée à 3 à 5 jours sous surveillance, si la clairance de la créatinine est entre 20 et 60 ml/min.

VII. PRESCRIPTION DES MÉDICAMENTS CHEZ L'INSUFFISANT RÉNAL

A. Modifications pharmacocinétiques au cours de l'IRC

- De nombreux médicaments ou leurs métabolites ont une élimination rénale prédominante, voire exclusive. Une diminution du débit de filtration glomérulaire, qu'elle soit aiguë ou chronique, entraîne une diminution de l'excrétion urinaire, donc une **accumulation** dans l'organisme.
- **D'autres anomalies secondaires à l'IRC** interviennent sur la **pharmacocinétique** des médicaments chez l'IRC, notamment :
  - les troubles de l'absorption intestinale par modification du pH chez l'urémique ;
  - les troubles digestifs fréquents ;
  - la co-prescription d'autres médicaments inhibant l'absorption intestinale, en particulier les résines chélatrices du phosphore et du potassium ;
  - les modifications du volume de distribution secondaires aux troubles de l'hydratation.
- Les manifestations de toxicité des médicaments sont **souvent extra-rénales** :
  - surdité par surdosage en aminosides ;
  - troubles du rythme cardiaque par accumulation de dérivés de la digitale ;
  - syndromes extrapyramidaux parfois graves avec des antiémétiques dérivés du noyau phénothiazine tels que le Primpéran® ou le Vogalène®.
- Le calcul de la clairance par la formule de Cockcroft doit être utilisé afin d'adapter les posologies des médicaments au cours de l'IRC.

B. Cas de l'insuffisant rénal chronique non dialysé (clairance de la créatinine < 60 ml/min)

- Préférer les médicaments dont les voies d'élimination sont connues et non modifiées par l'insuffisance rénale, en pratique les médicaments à **élimination biliaire** prédominante.
- Utiliser les données pharmacocinétiques connues chez l'insuffisant rénal, lorsqu'elles existent.
- Les médicaments à élimination rénale seront utilisés **soit en réduisant les doses unitaires sans changer de rythme** les prises ou les injections, **soit en allongeant l'intervalle entre les doses unitaires**.
- Utiliser le **dosage plasmatique** lorsqu'il est possible.
- Les **diurétiques épargneurs de potassium** ne doivent pas être utilisés lorsque la clairance est **inférieure à 30 ml/mn**.

C. Cas de l'insuffisant rénal chronique traité par dialyse de suppléance

- En plus des règles précédentes, il faut tenir compte de la **dialysance** des médicaments, c'est-à-dire de la quantité épurée pendant une séance d'hémodialyse ou par la dialyse péritonéale si cette technique est utilisée.
- Trois facteurs principaux entrent en jeu :
  - la taille de la molécule ;
  - sa liaison aux protéines ;
  - et sa fixation tissulaire si elle est rapide et importante.
- Les petites molécules (PM < 2 000 daltons) non ou peu liées aux protéines ou celles qui ont une forte fixation tissulaire, comme certains médicaments cytotoxiques, ont une dialysance très faible ou nulle. En l'absence de fonction rénale, chez des sujets dialysés, la demi-vie de la vancomycine (qui est de 12 heures chez l'individu à fonction rénale normale), atteint 7 à 10 jours.
- Deux règles complémentaires doivent être connues :
  - tout médicament à dialysance élevée doit être absorbé ou injecté **en fin de séance d'hémodialyse** ;
  - il existe souvent une hypokaliémie en fin de dialyse, ce qui justifie, à de rares exceptions près, l'**interdiction habituelle des digitaliques** chez l'hémodialysé qui pourraient être responsables de troubles graves du rythme cardiaque.

OBJECTIFS

- Épidémiologie et résultats de la transplantation d'organes.
- Principes de choix dans la sélection du couple donneur-receveur et les modalités du don d'organe.
- Bases immunologiques du rejet d'allogreffe.
- Principes du traitement immunosuppresseur.
- Complications précoces et tardives de la transplantation d'organes.
- Aspects éthiques et médico-légaux liés au don d'organes et aux transplantations d'organes. Organisation administrative.

I. ASPECTS ÉPIDÉMIOLOGIQUES ET RÉSULTATS DES TRANSPLANTATIONS D'ORGANES

A. Aspects épidémiologiques

Il y a eu 3 410 greffes d'organes en 2003, alors que le nombre de malades susceptibles d'être greffés pendant l'année 2003 était de 10 770. L'activité est quantitativement différente selon les organes.

Tableau 1. Accès à la greffe d'organe

Greffe	Rein	Foie	Cœur
Nombre de patients déjà inscrits en attente	5 229	426	355
Nombre de nouveaux patients inscrits	2 571	1 092	391
Nombre total de candidats	7 800	1 518	746
Nombre de patients greffés	2 127	833	283
Nombre de patients décédés ou sortis de liste	293	225	153

Source : rapport d'activité pour l'année 2003, Établissement français des Greffes

Les besoins excèdent largement les possibilités. Il y a 3,7 candidats pour un greffon rénal prélevé, 1,8 candidats pour 1 greffon hépatique et 2,6 candidats pour un greffon cardiaque.

B. Résultats

- La transplantation prolonge et améliore la vie d'un nombre croissant de patients qui présentent une défaillance ultime d'un ou plusieurs organes. Les résultats de la transplantation d'organes sont exprimés en survie actuarielle. Celle-ci est calculée pour la survie du patient et pour la survie de l'organe. En greffe de foie ou cœur, ces chiffres sont identiques.

Tableau 2. Survie actuarielle à 10 ans.

	Survie patient	Survie greffon
Rein	90 %	61 %
Foie	62 %	62 %
Cœur	44 %	44 %

On observe une amélioration régulière des résultats avec les années d'expérience.

II. PRINCIPES DE CHOIX DANS LA SÉLECTION DU COUPLE DONNEUR-RECEVEUR ET MODALITÉS DU DON D'ORGANE

A. Indications des transplantations

- La transplantation est indiquée en cas de défaillance vitale d'un organe.
- La transplantation rénale est indiquée en cas d'insuffisance rénale terminale (DFG<15 ml/mn), après mise en dialyse ou avant (transplantation préemptive). La possibilité d'une transplantation doit être envisagée chez tout insuffisant rénal chronique terminal.
- La transplantation hépatique est indiquée en cas de cirrhose avec insuffisance hépatocellulaire de grade Child C, ou en cas d'hépatocarcinome en fonction du nombre et de la taille des tumeurs.
- La transplantation cardiaque est indiquée pour les myocardiopathies échappant au traitement médical, primitives ou ischémiques dans 90 % des cas, avec une insuffisance cardiaque de stade fonctionnel NYHA à 4 et une fraction d'éjection du ventricule gauche < 20 %, en l'absence d'hypertension artérielle pulmonaire.

B. Contre-indications des transplantations

La décision d'inscrire un patient sur la liste appartient à l'équipe de greffe Les contre-indications sont pour la plupart relatives et font l'objet de discussions individuelles au sein des équipes.

- L'âge, sachant que l'**âge physiologique** compte plus que l'âge civil et qu'un âge limite est difficile à établir. En transplantation rénale, la majorité des équipes le fixe entre 65 et 70 ans.

- Les antécédents de **cancer** (autres que cutané) en raison du risque de récidive sous traitement immunosuppresseur d'où la nécessité d'un certain délai entre la rémission complète du cancer et l'inscription.
- Les patients cumulant les **facteurs de risque cardio-vasculaires** tels que diabète, hypertension, tabagisme, obésité, dyslipidémies, antécédents coronariens.
- Certaines pathologies **psychiatriques** rendant impossible la prise régulière du traitement immunosuppresseur.
- L'échec de greffes précédentes par défaut d'observance.
- Les patients infectés par le VIH, contre-indication stricte jusqu'alors.
- Enfin, les patients porteurs d'infection chronique par le VHB ou le VHC posent des problèmes difficiles sachant que le traitement immunosuppresseur va favoriser la réplication virale et l'aggravation des lésions hépatiques à long terme.

C. Règles d'attribution

- Les principes d'appariement suivent des critères médicaux (exemple : temps d'ischémie le plus court possible) ou des critères sociaux (exemple : durée d'attente). Ces principes varient en fonction des organes : ainsi les critères de taille du donneur et du receveur sont importants en transplantation d'organes thoraciques ou de foie.
- L'attribution des organes obéit à des **règles** qui répondent aux deux principes d'efficacité et d'équité et qui sont publiées au Journal officiel. Le patient doit être inscrit sur la liste nationale d'attente gérée par l'Agence de Biomédecine pour se voir attribuer un greffon.
- Un premier échelon de **priorités nationales** s'applique à tous les greffons et pour tous les patients :
  - les patients dont **la vie est menacée à court terme** (hépatite fulminante, patient sous cœur artificiel) ;
  - les patients difficiles à transplanter d'un rein car ayant développé une immunisation majeure vis-à-vis des antigènes HLA (dits **hyper-immunisés**), ou ayant pour des raisons variables une réelle difficulté d'accès à la greffe ;
  - les enfants de **moins de 16 ans** ;
  - les receveurs n'ayant **aucune incompatibilité HLA** avec le donneur.
- Un deuxième échelon de priorités interrégionales est défini entre les équipes d'une interrégion de façon à favoriser les échanges de greffons dans l'interrégion.
- À l'échelon local, la sélection du receveur répond à des critères définis par l'équipe locale.

III. BASES IMMUNOLOGIQUES DU REJET D'ALLOGREFFE

En transplantation d'organes les molécules étrangères (non-soi) du **complexe majeur d'histocompatibilité** (CMH) exprimées à la surface des cellules du greffon sont la principale cible du système immunitaire. Les **lymphocytes T** jouent un rôle majeur dans cette réaction allogénique qui est à la base du rejet le plus fréquent, le rejet aigu à médiation lymphocytaire T.

A. Les mécanismes de reconnaissance allogénique

La reconnaissance par les cellules T d'un alloantigène est le premier d'une succession d'événements qui conduisent au rejet de l'organe. Il existe au moins 2 modes particuliers de reconnaissance des alloantigènes : direct et indirect.

1. RECONNAISSANCE DIRECTE

- Les **cellules dendritiques du donneur** présentes dans le greffon (leucocytes passagers) migrent vers les organes lymphoïdes secondaires du receveur.
- Au cours de cette migration, les cellules dendritiques maturent et se mettent à exprimer une grande quantité de molécules du CMH qui vont être reconnues directement par le récepteur pour l'antigène (TCR, T Cell antigen Receptor) des lymphocytes T du receveur.
- Cette présentation directe explique 90 % de l'intensité de la réaction allogénique. Cette réaction allogénique est violente car elle met en jeu un grand nombre de **lymphocytes T**, plus de 100 fois supérieur à celle que suscite un antigène environnemental.
- Cette forme de reconnaissance est propre à la réaction allogénique et n'est pas retrouvée ailleurs dans le fonctionnement du système immunitaire.
- Il s'agit de la principale voie de présentation de l'antigène au cours des premières semaines de la greffe et elle est responsable de la survenue des **rejets aigus cellulaires précoces**.

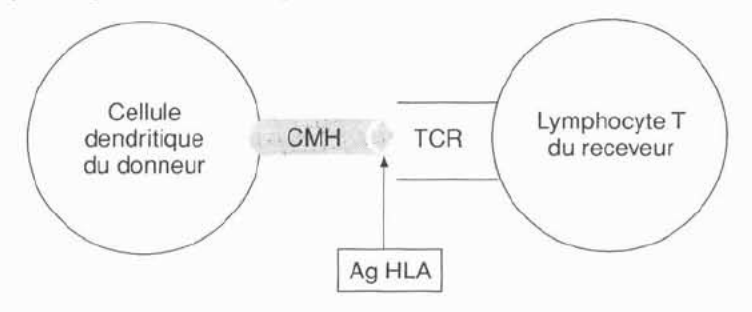


Figure 1. Mécanisme de reconnaissance directe

2. RECONNAISSANCE INDIRECTE

- Les cellules dendritiques du donneur vont progressivement disparaître et sont remplacées par les **cellules dendritiques du receveur**. Celles-ci migrent dans le greffon, captent des molécules HLA du donneur et les

présentent sous forme de peptides par l'intermédiaire de leurs propres molécules de classe II aux lymphocytes T CD4+.

- Ces **cellules T CD4+ alloréactives** participent à la réaction d'hypersensibilité retardée en produisant des cytokines et permettent l'activation des cellules B et la production d'alloanticorps.
- En contraste avec le mode de reconnaissance précédent, la reconnaissance indirecte implique un nombre élevé de peptides allogéniques mais une fréquence beaucoup plus faible de précurseurs T dirigés contre ces peptides. Il est probable que ce mécanisme de reconnaissance joue un rôle majeur au cours du processus de **rejet chronique**, qui est en partie au moins entretenu par un conflit allogénique évoluant à bas bruit.
- Il s'agit du mode de reconnaissance classique utilisé par le système immunitaire dans les processus de défense de l'organisme.

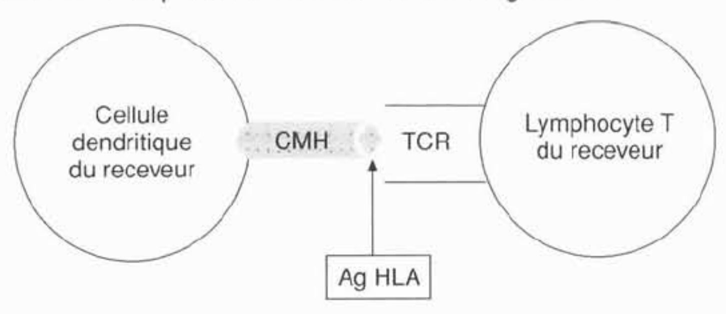


Figure 2. Mécanisme de reconnaissance indirecte

B. L'activation lymphocytaire T

L'activation des lymphocytes T est indispensable à la réaction de rejet. On distingue 3 signaux d'activation.

1. SIGNAL 1 : INTERACTION ENTRE LE RÉCEPTEUR DU LYMPHOCYTE T ET LE COMPLEXE CMH-PEPTIDE

- Le lymphocyte T porte à sa surface un complexe associant **le TCR et le marqueur de membrane CD3**. Grâce à la variabilité du TCR, ce complexe TCR/CD3 peut reconnaître une infinité d'antigènes étrangers. Il active le lymphocyte T.
- L'interaction TCR-peptide entraîne une cascade d'activation de systèmes enzymatiques intracellulaires, entraînant un afflux de calcium, l'activation d'une phosphatase (la calcineurine), puis de facteurs de transcription qui pénètrent dans le noyau où ils induisent l'expression de gènes, dont celui de l'**interleukine-2**.

2. SIGNAL 2 : LES MOLÉCULES DE CO-STIMULATION

Ce premier signal, dépendant de la calcineurine, permet le passage de la phase G_0 à la phase G_1 du cycle cellulaire, à la condition d'être **complété** par un deuxième signal, dit de co-stimulation.

- Parmi les multiples signaux de co-stimulation, deux couples de molécules sont particulièrement bien caractérisés : le couple **CD28/B7** et le couple **CD40/CD40-Ligand**.
- En l'absence de ce deuxième signal, la cellule T subit une activation incomplète qui aboutit à un état réfractaire ou **anergie**, qui peut être à la base d'une forme de tolérance de l'allogreffe.

3. SIGNAL 3 : PROGRESSION DANS LE CYCLE CELLULAIRE ET PROLIFÉRATION DES LYMPHOCYTES T

L'action conjointe des signaux 1 et 2 aboutit à la production par le lymphocyte T de cytokines, dont l'IL-2, et à l'expression de son récepteur, le CD25 à la surface de la cellule T. L'IL-2 permet une amplification autocrine et paracrine de la prolifération des lymphocytes T.

C. La phase effectrice du rejet d'allogreffe

1. LA PHASE DE MIGRATION VERS LE GREFFON

- Les lymphocytes T activés dans les organes lymphoïdes secondaires, gagnent le sang par le canal thoracique. Après une interaction complexe avec la **cellule endothéliale** du donneur, ils infiltrent le greffon.

2. LA PHASE D'AGRESSION DU GREFFON

- L'infiltrat cellulaire d'un greffon en rejet aigu est composé d'environ 60 % de cellules T, en majorité des $CD8^+$ cytotoxiques, de 30 % de monocytes-macrophages, et de 10 % de cellules B et NK.
- Deux mécanismes expliquent l'agression des cellules parenchymateuses du greffon :
  - un mécanisme de **cytotoxicité** par lequel la cellule tueuse insère dans la cellule cible, par l'intermédiaire d'un canal membranaire, des molécules toxiques. Parmi ces molécules, on peut citer les **granzymes** A et B et la **perforine**. Ce mécanisme concerne les cellules T cytotoxiques et les cellules NK ;
  - un mécanisme d'**apoptose** déclenché par la liaison à sa cible de la cellule cytotoxique.

IV. PRINCIPES DU TRAITEMENT IMMUNOSUPPRESSEUR

Les immunosuppresseurs ont pour principales cibles l'activation et la prolifération lymphocytaire, selon 3 niveaux d'action :

- Le niveau 1 est l'inhibition de la transcription de cytokines et le blocage du passage de la phase G0 à la phase G1 : ciclosporine, tacrolimus, corticoïdes.
- Le niveau 2 est l'inhibition de l'action de ces cytokines avant ou après leur fixation sur leurs récepteurs : Ac anti-récepteurs de l'interleukine-2 et rapamycine (sirolimus).

- Le niveau 3 correspond à la réduction du nombre de lymphocytes circulants : Ac anti-lymphocytaires et/ou à l'inhibition de leur prolifération : azathioprine, acide mycophénolique.

Le schéma ci-dessous résume les différents points d'impact du traitement immunosuppresseur.

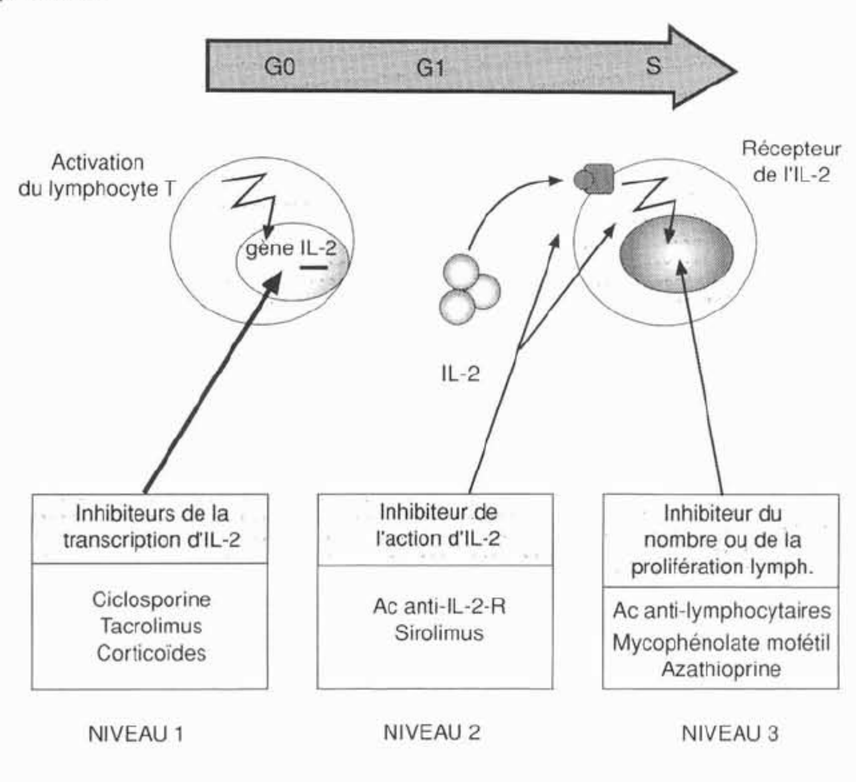


Figure 3. Mode d'action des immunosuppresseurs

A. Les immunosuppresseurs de niveau 1

1. LES AGENTS ANTI-CALCINEURINE : LA CICLOSPORINE A ET LE TACROLIMUS

- Ces deux immunosuppresseurs se fixent sur un récepteur intracellulaire spécifique (respectivement cyclophiline et FK-binding protein), et forment un complexe qui bloque l'activité de la calcineurine.
- Cette action se situe donc à une étape **très précoce** de l'activation cellulaire.

Deux molécules :

- **La ciclosporine A** (Néoral®, Sandimmun®) :
  - dose : 4-6 mg/kg/jour en 2 prises, adaptée selon le taux résiduel ;
  - son métabolisme hépatique passe par la voie du cytochrome P450 d'où un grand nombre d'interactions médicamenteuses (tableau 3) ;
  - effets indésirables : néphrotoxicité, hypertension artérielle, hypertrichose, hypertrophie gingivale, dyslipémies, hyperuricémie.

- **Le tacrolimus** (Prograf®) :
  - dose : 0,1-0,2 mg/kg/j en 2 prises, adaptée selon le taux résiduel ;
  - son métabolisme hépatique passe par la voie du cytochrome P450 3A, (grand nombre d'interactions médicamenteuses) (tableau 3) ;
  - effets indésirables : néphrotoxicité, diabète, tremblements.

2. LES CORTICOSTÉROÏDES

- En transplantation, les corticostéroïdes sont utilisés soit à titre **préventif** du rejet, à faible dose, soit à titre **curatif** du rejet, à forte dose. On utilise la prednisone ou la prednisolone.
- Effets secondaires : diabète, dyslipidémie, HTA, complications osseuses.

B. Les immunosuppresseurs de niveau 2

1. LES ANTICORPS DIRIGÉS CONTRE LE RÉCEPTEUR DE L'IL-2 (ANTI-IL-2R OU ANTI-CD25)

- Le **basiliximab** (Simulect®) et le **daclizumab** (Zenapax®). Il s'agit d'anticorps dirigés contre le récepteur de l'IL-2, exprimé uniquement sur les lymphocytes T activés. Ils agissent par saturation du récepteur qu'ils rendent indisponible à l'action de la cytokine.
- Ils sont utilisés à la phase initiale de la greffe, la tolérance est excellente.

2. LA RAPAMYCINE

- La rapamycine interagit avec des kinases dites **TOR** (targets of rapamycine).
- Elle **bloque la transduction du signal** de prolifération cellulaire déclenché par la fixation de l'IL-2 sur son récepteur.
- Le **sirolimus** (Rapamune®) et **l'everolimus** (Certican®) :
  - dose : 3-5 mg par jour en une seule prise ;
  - son métabolisme hépatique passe en partie par le cytochrome P450, d'où les mêmes interactions médicamenteuses qu'avec les anticalcineurines (tableau 3) ;
  - effets indésirables : hypertriglycéridémie, troubles digestifs (diarrhée), thrombopénie, anémie, pneumopathie, érythème, aphtes.

C. Les immunosuppresseurs de niveau 3

1. LES AGENTS DÉPLÉTIFS : LES ANTI-CORPS POLYCLONAUX ANTI-LYMPHOCYTAIRES

- Ils sont obtenus par immunisation d'un animal avec des lymphocytes T humains.
- Ces **globulines anti-lymphocytaires** (Thymoglobuline®, ATG®, Lymphoglobuline®) induisent une **lymphopénie** profonde et durable, donc une immunosuppression majeure.
- Effets indésirables : fièvre, rash, thrombopénie, maladie sérique.

- Ils sont utilisés au **début** de la greffe, comme traitement d'induction, ou comme traitement curatif des rejets corticorésistants.

2. LES INHIBITEURS DE LA PROLIFÉRATION LYMPHOCYTAIRE : L'AZATHIOPRINE ET LE MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL

- L'**azathioprine** (Imurel®) est un analogue des bases puriques, qui agit comme inhibiteur de la synthèse de l'ADN par antagonisme avec les purines. C'est un agent anti-prolifératif non spécifique. Ses principaux effets secondaires sont la myélotoxicité et l'hépatotoxicité.
- L'acide mycophénolique est un inhibiteur puissant, réversible et non compétitif d'une enzyme clef de la voie de synthèse de novo des bases puriques, l'inosine-5-monophosphate déshydrogénase. En raison de l'utilisation préférentielle de cette voie par les lymphocytes, l'acide mycophénolique a une action anti-proliférative beaucoup plus ciblée que l'azathioprine sur ces cellules.
- Le **mycophénolate mofétil** (Cellcept®) et le **mycophenolate sodique** (Myfortic®) :
  - doses respectives : 1 à 2 g/jour et 1 440 à 2 880 mg/jour en 2 prises ;
  - effets indésirables : troubles digestifs (diarrhée), myélotoxicité.

D. Les principes du traitement immunosuppresseur

1. GÉNÉRALITÉS

- En l'absence de traitement immunosuppresseur, le rejet d'un organe allogénique est **inéluctable**. Tout le problème consiste à donner la dose adéquate de façon à prévenir le rejet tout en évitant les complications infectieuses et néoplasiques liées à un excès d'immunosuppression.
- Certaines **règles** doivent être observées :
  - ne jamais arrêter le traitement immunosuppresseur ;
  - discuter de toute modification avec l'équipe de transplantation ;
  - utiliser une surveillance pharmacologique : le dosage du taux sanguin des immunosuppresseurs est indispensable pour les maintenir dans la fourchette thérapeutique. Ceci est essentiel pour les inhibiteurs de la calcineurine ;
  - ne jamais associer de médicament sans connaître leurs éventuelles interférences avec les immunosuppresseurs (inhibiteurs et inducteurs du cytochrome P450).
- Les protocoles d'immunosuppression sont **très variés** et sont adaptés au risque immunologique, à l'âge du receveur, à la qualité du greffon, au risque infectieux.
- De manière générale, une association d'immunosuppresseurs est utilisée avec ou sans traitement d'attaque ou d'induction au cours des deux premières semaines. Par la suite un traitement d'entretien est poursuivi mais s'allège (tri- ou bi-thérapie, voire mono-thérapie).

2. TRAITEMENT D'INDUCTION

- Un traitement d'induction permet de renforcer l'immunosuppression au cours des premières semaines de la greffe où le risque de rejet est élevé.
- Produits utilisés : anticorps polyclonaux ou monoclonaux de type anti-IL2R.

3. TRAITEMENT D'ENTRETIEN

- L'objectif est de favoriser une survie maximale du greffon avec la plus faible iatrogénie possible.
- Le schéma le plus classique associe un agent anti-calcineurine (tacrolimus ou ciclosporine) un anti-prolifératif (mycophénolate ou azathioprine) et des corticoïdes.
- Les stratégies actuelles essaient de limiter ou d'arrêter l'utilisation des corticoïdes, voire des anti-calcineurines.

4. Principales intéractions

Tableau 3. Principales interactions médicamenteuses avec les anti-calcineurines

Augmentent l'ASC des anti-calcineurines	Diminuent l'ASC des anti-calcineurines
cimétidine	anti-acides phénobarbital
Macrolides, clotrimazole	carbamazepine phenytoine
Diltiazem, vérapamil	rifampicine
Anti-fungiques	
Anti-rétro-viraux	
Jus de pamplemousse	millepertuis

ASC : aire sous la courbe

V. COMPLICATIONS PRÉCOCES ET TARDIVES DE LA TRANSPLANTATION D'ORGANES

Les complications précoces concernent celles survenant au cours de la 1re année et les complications tardives au-delà. Cette séparation est souvent artificielle. Nous limiterons notre propos à la transplantation rénale :

Tableau 4. Listes des principales complications en greffe rénale

Complications liées au prélèvement et au donneur
Non fonction primaire du greffon
Retard à la reprise de fonction du greffon
Transmission d'agents infectieux
Complications chirurgicales
Thrombose artérielle et veineuse
Lymphocèle
Hématome
Fistule et sténose urinaire
Sténose de l'artère du greffon

Complications immunologiques
Rejet hyper aigu
Rejet aigu cellulaire
Rejet aigu humoral
Rejet chronique
Complications de l'immunosuppression
Infections
Cancers
Complications spécifiques du greffon
Néphrotoxicité des anti-calcineurines
Récidive de la maladie initiale
Néphropathie chronique de l'allogreffe
Complications du receveur
Hypertension artérielle
Hyperlipidémie
Obésité
Diabète
Maladie cardio-vasculaire
Complications osseuses

Les principales causes de mortalité en transplantation rénale sont dans l'ordre :
- les complications cardiovasculaires ;
- les complications infectieuses ;
- les complications néoplasiques.

La première cause de perte du greffon rénal est aujourd'hui le décès du patient avec greffon fonctionnel.

A. Les rejets aigus

- On peut les distinguer selon leur chronologie ou leur mécanisme :
  - le **rejet hyper aigu** est immédiat, il est du à la présence d'anticorps lymphocytotoxiques spécifiques présents chez le receveur au moment de la greffe. Il est prévenu par le **test du Cross Match** ;
  - la recherche d'**Ac anti-HLA** est pour cela indispensable 15 et 30 jours après tout événement potentiellement immunisant, surtout les transfusions. Elle est obligatoire tous les 3 mois chez les patients immunisés inscrits sur liste d'attente ;
  - le **rejet aigu** survient après quelques jours et surtout pendant les 3 premiers mois. Il relève soit d'une réaction cellulaire (lymphocytes T) soit d'une réaction humorale (anticorps spécifiques du receveur).
- Leur incidence est de l'ordre de 10 à 20 %.
- Il représente un risque important de perte du greffon puis de survenue de dysfonctionnement chronique du greffon.

- La clinique est pauvre et tardive :
  - greffon douloureux et augmenté de volume ;
  - chute de la diurèse ;
  - fébricule ;
  - l'élévation de la créatininémie est un signe d'alerte et le diagnostic de certitude et de gravité est apporté par la **biopsie rénale**.
- Traitement :
  - véritable urgence ;
  - en première intention les corticoïdes à fortes doses ;
  - en cas de rejet corticorésistant, les globulines anti-lymphocytaires.
- Le rejet cellulaire aigu est réversible dans la majorité des cas.

B. Les complications infectieuses

- Cause majeure de morbi-mortalité pendant la première année : 80 % des transplantés présentent au moins un épisode infectieux.
- Le risque infectieux est lié :
  - à la dose cumulée d'immunosuppression ;
  - aux facteurs environnementaux nosocomiaux (eau, salle d'opération, air conditionné) ;
  - à la présence de matériel étranger : cathéters centraux, sondes urinaires ;
  - à l'état nutritionnel et métabolique (diabète, insuffisance rénale, insuffisance cardiaque).
- Tout tableau infectieux chez un transplanté doit être **expertisé rapidement** et un diagnostic étiologique porté sans retard.

Tableau 5. Examens à réaliser chez un transplanté fébrile

Examens de 1re intention	Examens de 2e intention
• Créatinine, NFP, CRP	• Échographie abdominale et greffon
• Transaminases, bilirubine	• Recherche de CMV
• Hémocultures	• Copro parasito des selles
• ECBU	• LDH
• Radiographie pulmonaire	• Selon l'orientation clinique

- À côté des infections courantes, on pensera aux infections opportunistes. Les infections que l'on rencontre sont résumées dans le tableau 6.

Tableau 6

Les infections bactériennes à germes atypiques
• Listeria Monocytogenes
• Légionnelle
• Nocardia
• Mycobactéries atypiques
• Tuberculose

Les infections à protozoaires
• Pneumocystis Carinii
• Toxoplasmose
• Anguillulose, leishmaniose
Les infections fungiques
• Aspergillose
• Cryptococcose, histoplasmose, coccidiomycose, mucormycose.
Les infections virales
• Cytomégalovirus
• Polyomavirus : vBK, vJC
• Virus d'Epstein-Barr
• Virus Varicelle-Zona
• Virus Herpès
• Hépatite B et C

- Les **infections à CMV** sont fréquentes et surviennent au cours des 6 premiers mois.
- Épidémiologie : elle est différente selon qu'il s'agisse d'une primo-infection (donneur positif, receveur négatif) ou d'une réactivation ou réinfection (receveur positif).
- On distingue l'**infection à CMV** de la **maladie à CMV** selon la présence ou non de manifestations cliniques :
  - fièvre ;
  - arthralgies ;
  - myalgies ;
  - leucopénie ;
  - élévation des transaminases ;
  - atteinte d'organe dans les formes les plus sévères : pneumopathie (20 %), colite, pancréatite aiguë.
- Diagnostic : il repose sur la recherche hebdomadaire du virus dans le sang pendant les premiers mois par PCR ou par mesure de l'antigène pp65 dans les leucocytes (antigénémie CMV).
- Traitement : il est d'abord **prophylactique** et fait appel à des agents antivraux (ganciclovir, valacyclovir, valganciclovir) donnés au moins pendant 3 mois. Les recommandations actuelles suggèrent de réaliser une prévention systématique chez tous les receveurs négatifs greffés avec un donneur positif, ainsi que les receveurs positifs chez lesquels des globulines anti-lymphocytaires ont été utilisées. Le traitement **curatif** fait appel au ganciclovir IV ou au valganciclovir PO pendant 3 semaines.

C. Les complications néoplasiques

- Risque **100 fois plus élevé** que dans la population générale.
- Augmente avec la durée d'exposition aux immunosuppresseurs :
  - 5 % à 5 ans ;
  - 15 % à 10 ans.
- Les cancers dont l'incidence est très augmentée sont :
  - les cancers cutanés (aussi les plus fréquents : 50 % de tous les cancers) ;
  - les lymphomes ;
  - les sarcomes de Kaposi.
- L'incidence des autres cancers est variable : augmentée par rapport à la population générale (rein) ou comparable (poumon, prostate, colon, utérus).

UNE COMPLICATION PARTICULIÈRE : LES LYMPHOMES

- Les syndromes lymphoprolifératifs post-transplantation sont des lymphomes malins non-Hodgkiniens. Leur incidence globale, toutes greffes confondues, est de 2 %, seulement 0,5 % en greffe rénale. Ils surviennent soit précocement soit tardivement après greffe.
- L'**EBV** joue un rôle déterminant dans la genèse de ces lymphomes.
- Plusieurs formes de syndromes lymphoprolifératifs sont décrites selon le caractère poly ou monoclonal et les anomalies cytogénétiques :
  - formes bénignes : tableau de mononucléose infectieuse ;
  - formes sévères : atteintes ganglionnaires ou extra ganglionnaires (75 % des cas) : cerveau, greffon, tube digestif.
- La mortalité est de 30 %. Le traitement dépend du type de prolifération.
- Prévention et détection : les patients séronégatifs (particulièrement les enfants) représentent un groupe à haut risque : adaptation de l'immunosuppression, mesure régulière de la charge virale EBV, prophylaxie anti-EBV.

D. Les complications tardives du greffon renal

1. LA NÉPHROPATHIE CHRONIQUE D'ALLOGREFFE

- La **première cause** de perte de greffon à long terme.
- Origine multiple et complexe : immunologique (rejet aigu, non compliance), non immunologique (néphrotoxicité des anti-calcineurines, dyslipidémie, hypertension, diabète, virus, obésité, tabac).
- Caractérisée par une altération lente et progressive de la fonction rénale.
- Diagnostic histologique.

2. LA RÉCIDIVE DE LA NÉPHROPATHIE INITIALE

- Principalement les néphropathies glomérulaires : hyalinose segmentaire et focale, néphropathie à IgA.

E. Les complications cardiovasculaires

- La prévalence et l'incidence de la maladie cardio-vasculaire sont **cinq fois** plus élevées que dans la population générale du même âge et du même sexe. La maladie cardio-vasculaire (maladie coronaire, maladie cérébro-vasculaire, maladie vasculaire périphérique).est une cause importante de morbidité et la première cause de mortalité chez les receveurs d'allogreffe rénale. Le **décès avec greffon fonctionnel** est la cause la **plus fréquente** de perte du greffon.
- Aux facteurs de risque classiques s'ajoutent spécifiquement :
  - la maladie cardio-vasculaire avant la transplantation rénale ;
  - l'hypertension artérielle ;
  - le diabète ;
  - l'hyperlipidémie, le tabac, l'obésité ;
  - le dysfonctionnement chronique du greffon ;
  - le traitement immuno-suppresseur.
- L'**hypertension artérielle** a une prévalence très élevée, entre 60 % et 85 %. Plus de 50 % des patients avec un greffon fonctionnel vont développer une hypertension artérielle. Son étiologie est multifactorielle :
  - hypertension préexistante à la transplantation ;
  - immunosuppresseurs : corticostéroïdes, ciclosporine, tacrolimus ;
  - néphropathie d'allogreffe rénale ;
  - récidive de la néphropathie initiale sur le greffon ;
  - sténose de l'artère rénale du greffon ;
  - reins natifs.
- Elle a un impact défavorable sur la survie du greffon tant chez les receveurs de reins cadavériques que chez les receveurs de reins de donneurs vivants.
- L'**hyperlipidémie** : complication fréquente concernant environ 60 % des greffés, l'hyperlipidémie expose au risque de survenue de maladies cardio-vasculaires. Elle nécessite une prise en charge générale.

F. Les complications osseuses

- Fréquentes et sous-estimées, elles sont d'origine multi-factorielle :
  - état du squelette avant la transplantation rénale : ostéodystrophie rénale, ostéomalacie, fibrose osseuse ;
  - corticothérapie au long cours et nombre de traitements anti-rejet par des bolus de corticoïdes ;
  - hyperparathyroïdie tertiaire (hypercalcémie, augmentation de la PTH) ;
  - algodystrophie (ciclosporine).

VI. ASPECTS ÉTHIQUES ET MÉDICO-LÉGAUX LIÉS AU DON D'ORGANES ET AUX TRANSPLANTATIONS D'ORGANES. ORGANISATION ADMINISTRATIVE

Les lois « bioéthiques » du 29 juillet 1994, révisées en 2004, fixent le cadre général des activités de prélèvement et de transplantation.

A. Les aspects éthiques

La loi énonce 4 principes généraux :

- le consentement : principe du consentement présumé ;
- la gratuité ;
- l'anonymat donneur-receveur ;
- l'interdiction de publicité en faveur d'une personne ou d'un organisme.

1. LE CONSENTEMENT

- Le prélèvement d'organes sur une personne décédée peut être effectué dès lors que la personne concernée n'a pas fait connaître de son vivant son refus d'un tel prélèvement (notion de consentement présumé). Ce refus peut être exprimé par l'indication de sa volonté sur un registre automatisé prévu à cet effet. Il est révocable à tout moment. Si le médecin n'a pas directement connaissance de la volonté du défunt, il doit s'efforcer de recueillir le témoignage de sa famille. Lorsque le défunt est mineur, l'autorisation écrite des deux titulaires de l'autorité parentale est requise.
- D'un point de vue religieux, l'ensemble des confessions ne s'oppose pas au prélèvement.

2. LA GRATUITÉ

Ce principe est inscrit dans le Code civil : « le corps humain, ses éléments et ses produits ne peuvent faire l'objet d'un droit patrimonial ». C'est le principe de non-patrimonialité.

3. L'ANONYMAT

Cette règle de l'anonymat est imposée non seulement entre le donneur et le receveur mais aussi à l'égard des tiers détenteurs d'informations relatives au donneur et au receveur. En cas de nécessité thérapeutique, il peut être dérogé à ce principe mais seuls les médecins du donneur et du receveur peuvent avoir accès aux informations permettant l'identification de ceux-ci.

4. L'INTERDICTION DE PUBLICITÉ

Le Code de la santé interdit « la publicité en faveur d'un don d'éléments ou de produits du corps humain au profit d'une personne déterminée ou au profit d'un établissement ou d'un organisme déterminé ». Toutefois, le législateur entend marquer une différence entre publicité et promotion du don par des actions de sensibilisation du public.

B. Les aspects médico-légaux

1. LA CONDITION CLINIQUE DU PRÉLÈVEMENT : LA MORT ENCÉPHALIQUE

- C'est la destruction **définitive** et **irréversible** de l'encéphale, qui précède, à court terme, celle de l'organisme entier. Il s'agit donc d'un état très rare qui concerne environ 2 000 décès sur les 500 000 déclarés en France chaque année. Le diagnostic doit être réalisé par deux médecins qualifiés non impliqués dans une activité de transplantation (séparation des équipes médicales impliquées dans le prélèvement et la greffe).
- Le constat de mort encéphalique est prononcé en présence de 3 critères cliniques :
  - absence totale de conscience et d'activité motrice spontanée ;
  - abolition de tous les réflexes du tronc cérébral ;
  - abolition de la respiration spontanée ;

  et d'un examen paraclinique qui peut être :
  - soit un tracé nul et aréactif sur 2 EEG de 30 min réalisés à 4 heures d'intervalle ;
  - soit une angiographie objectivant l'arrêt de la circulation encéphalique.
- Un prélèvement ne peut donc s'envisager hors d'un service de réanimation faisant partie d'un établissement autorisé.

2. LES RÈGLES DE SÉCURITÉ SANITAIRE ET DE TRAÇABILITÉ

- Sécurité sanitaire :
  - il s'agit de se prémunir contre le risque de contamination du donneur par une maladie transmissible. Avant le prélèvement :
    - sélection du donneur en fonction des antécédents personnel,
    - recherche des infections suivantes : VIH 1 et VIH 2, HTLV 1, hépatites B et C, syphilis, CMV, toxoplasmose.
- Traçabilité : lors du prélèvement, les équipes médicales doivent mettre en place les éléments de traçabilité : le greffon doit toujours être accompagné d'un dossier contenant les informations relatives au donneur, le groupe sanguin et les résultats des examens biologiques, le compte rendu opératoire du prélèvement.

3. LA TRANSPLANTATION À PARTIR D'UN DONNEUR VIVANT

- La loi autorise le prélèvement d'organe en vue de transplantation uniquement chez un sujet majeur, informé et consentant. Son identité et son consentement seront vérifiés par le président du tribunal de grande instance et un comité d'experts :
  - le donneur doit avoir qualité de père ou de mère, de frère ou de sœur, de fils ou fille du donneur, ou de conjoint du receveur ;
  - par dérogation, peuvent également être autorisés à se prêter à un prélèvement d'organe les grands-parents, les oncles ou les tantes, les cousins germains et les cousines germaines du receveur, ainsi que le conjoint du père ou de la mère, et toute personne apportant la preuve

d'une vie commune d'au moins deux ans avec le receveur. L'autorisation du prélèvement est donné par le comité d'experts.

- Les informations médicales des donneurs sont enregistrés dans un répertoire de suivi géré par l'**Agence de biomédecine**.
- Les organes concernés sont soit doubles (reins, poumons) soit susceptibles de se régénérer (foie).

  Tout prélèvement est grevé d'une certaine mortalité (inférieure à 1/100 000 en cas de prélèvement rénal) et d'une morbidité (10 % de complications post-opératoires pour une néphrectomie par lombotomie).
- Le prélèvement à partir de **donneur vivant**, qui est **très rare** en France (moins de 5 %) devrait se développer, après de nouvelles campagnes d'information, dans les années à venir. Cela tient à la pénurie d'organes mais aussi aux excellents résultats observés à long terme, en raison de la qualité des organes et du délai très court entre prélèvement et greffe.

C. Organisation administrative

- L'Établissement français des greffes (EFG) (devenue depuis 2005, l'Agence de biomédecine) a été créé par la loi du 18 janvier 1994, relative à la santé publique et à la protection sociale. Son champ d'activité couvre le domaine des organes, des tissus, de la moelle osseuse et des cellules.
- Ses principales missions :
  - gérer la liste des patients en attente ;
  - répartir et attribuer les greffons ;
  - évaluer les activités de prélèvement et de greffe et analyser les résultats des greffes ;
  - promouvoir la greffe et informer le public ;
  - l'Agence de biomédecine est également chargé de gérer le registre informatique des personnes opposées au prélèvement.
- L'Agence de biomédecine est doté d'un conseil médical et scientifique. Ce conseil est consulté par le directeur pour toutes les missions et avis de nature médicale et scientifique confiés à l'établissement. Sa composition et les modalités de nomination de ses membres sont fixées par décret en Conseil d'État.
- Le territoire a été découpé en 6 « interrégions » (IR), comprenant chacune un « service régional d'appui ». L'Agence de Biomédecine agit ainsi en complémentarité avec les coordinations hospitalières des établissements de santé autorisés à prélever et/ou à greffer. Une coordination hospitalière comprend des médecins et des infirmiers qui ont pour mission d'organiser la logistique du prélèvement.

FICHE FLASH

1. ÉPIDÉMIOLOGIE ET RÉSULTATS DE LA TRANSPLANTATION D'ORGANES

- Environ 3 400 greffes d'organes/an (pour 11 000 inscrits en attente de greffe)
- Survie actuarielle à 10 ans :
  - rein : survie patient 90 %, greffon 61 % ;
  - foie : survie patient 62 % ;
  - cœur : survie patient 44 %.

2. PRINCIPES DE CHOIX DANS LA SÉLECTION DU COUPLE D/R - MODALITÉS DU DON D'ORGANES - INDICATIONS

- T rénale : insuffisance rénale chronique terminale.
- T hépatique : cirrhose et hépato-carcinome.
- T cardiaque : myocardiopathie sévère.
- Agence de Biomédecine : gestion de la liste des inscrits pour une TO, répartition et attribution des greffons.
- Priorités d'attribution des organes : nationales : vie menacée à court terme ; hyper-immunisation anti-HLA, enfant (– 16 ans) - régionales - locales.

3. BASES IMMUNOLOGIQUES DU REJET D'ALLO-GREFFE

Deux acteurs principaux :

- Complexe Majeur d'Histocompatibilité à la surface des cellules du greffon.
- Lymphocytes T du receveur (rôle majeur dans le rejet).

4 grands mécanismes :

a) reconnaissance des allo-antigènes présentés par les cellules dendritiques.
b) activation des lymphocytes T (LT).
c) infiltration du greffon.
d) agression des cellules parenchymateuses.

4. PRINCIPES DU TRAITEMENT IMMUNOSUPPRESSEUR (IS)

Cibles : activation et prolifération lymphocytaire :

- Inhibition du 1er signal d'engagement du récepteur T : ciclosporine, tacrolimus, corticoïdes.
- Inhibition de l'action de cytokines (IL2) avant ou après leur fixation sur leur récepteur : anticorps anti-récepteur de l'IL 2 (basiliximab, daclizumab), rapamycine.
- Réduction du nombre de LT circulants : Ac anti-lymphocytaires et inhibition de la prolifération : azathioprine, acide mycophénolique.

Traitement d'entretien : association de un à trois IS de classe différente.

5. COMPLICATIONS DE LA TO : LA PLUPART COMMUNES À TOUS LES TRANSPLANTÉS

Immunologiques		rejet aigu, rejet chronique du greffon
Infections	**bactériennes**	- Urinaire, pneumopathie
	virales	- CMV, EBV, Hépatite B ou C, Papillomavirus, HZV
	à protozoaires	- Pneumocystis carinii, Toxoplasmose
	à germes atypiques	- Listeria, Légionellose, Nocardiose, Tuberculose
Complications néoplasiques		- Syndrome lympho-prolifératif, Cancer cutané
Liées au greffon		- Dysfonction Chronique d'Allogreffe, Récidive (TR, TH)
Complications rénales		- Néphrotoxicité (ciclosporine, tacrolimus)
Complications cardio-vasculaires		- Cardiopathie ischémique (1re cause de mortalité) - maladie cérébro-vasculaire, et vasculaire périphérique

6. ASPECTS ÉTHIQUES ET LÉGAUX

a) Aspects éthiques :

- consentement présumé, recueil de l'avis du défunt (entourage) ;
- gratuité, anonymat donneur/receveur ;
- interdiction de publicité en faveur d'une personne ou d'un organisme.

b) Aspects médicaux :

- diagnostic rigoureux de mort encéphalique (clinique, EEG, artériographie) ;
- règles de sécurité sanitaire : Évaluation du risque de transmission d'une maladie infectieuse, traçabilité.

c) Prélèvement chez un donneur vivant (organes concernés : reins, poumons, foie)

- sujet majeur informé et consentant ;
- consentement vérifié par : Comité d'Experts et Président du Tribunal de grande Instance ;
- personne concernée : apparenté (famille élargie), conjoint ou personne apportant la preuve d'une vie commune d'au moins 2 ans avec le receveur.

CHAPITRE 26 ➤ SYNTHÈSE : LA CLASSIFICATION DES NÉPHROPATHIES

Le mode de classification le plus répandu est **anatomo-clinique.**

Il utilise comme fil conducteur ***la lésion initiale et prédominante*** de l'un des quatre éléments du parenchyme rénal :

- le glomérule ;
- les tubules ;
- le tissu interstitiel ;
- les vaisseaux.

On distingue donc :

- les néphropathies **glomérulaires** ;
- les néphropathies **tubulaires** ;
- les néphropathies **interstitielles** ;
- les néphropathies **vasculaires.**

Suivant la vitesse et la durée d'évolution de la maladie rénale, on distingue les néphropathies **aiguës** des néphropathies **chroniques.**

Avec le temps, les néphropathies tubulaires chroniques s'accompagnent toujours d'un retentissement interstitiel et les néphropathies interstitielles chroniques s'accompagnent toujours d'un retentissement tubulaire. On les a donc regroupées sous le nom de néphropathies **tubulo-interstitielles chroniques**.

On distingue donc :

- les néphropathies glomérulaires (aiguës et chroniques) ;
- les néphropathies tubulaires aiguës ;
- les néphropathies interstitielles aiguës ;
- les néphropathies tubulo-interstitielles chroniques ;
- les néphropathies vasculaires (aiguës ou chroniques).

DÉFINITION DES NÉPHROPATHIES

1) **Les néphropathies glomérulaires** : elles peuvent être classées selon leur caractère aigu ou chronique (cf. tableau 1). Elles peuvent aussi être classées selon leur caractère primitif ou secondaire (cf. chapitres 7 et 11).
2) **Les néphropathies tubulaires aiguës** : l'atteinte prédominante est la **nécrose des cellules tubulaires** ± associée à un œdème interstitiel et à une infiltration cellulaire interstitielle (leucocytes).
3) **Les néphropathies interstitielles aiguës** : il y a atteinte prédominante de l'interstitium avec un œdème interstitiel et surtout une **infiltration cellulaire interstitielle** (leucocytes) ± associée à de la nécrose tubulaire.

4) **Les néphropathies tubulo-interstitielles chroniques** : l'atteinte de l'interstitium se caractérise par la présence d'une **fibrose interstitielle** et d'une atrophie tubulaire, ± associées à une infiltration cellulaire interstitielle (leucocytes).

5) **Les néphropathies vasculaires** (cf. chapitre 18).

Tableau 1. Classification des néphropathies

	Aiguës	**Chroniques**
Néphropathies glomérulaires	• GNA post infectieuse • GNRP • Néphropathies lupiques	• Néphrose lipoïdique (LGM) • HSF • GEM • GNMP • Néphropathie à IgA • Néphropathie diabétique • Amylose (AA et AL) • Syndrome d'Alport
Néphropathies tubulo-interstitielles	• Nécrose tubulaire aiguë • Tubulopathie myélomateuse • Néphropathies interstitielles aiguës	• Néphropathies tubulo-interstitielles chroniques
Néphropathies vasculaires	• Néphroangiosclérose maligne • Microangiopathie thrombotique • Thrombose aiguë (PAN, syndrome des antiphospholipides) • Maladies des emboles de cristaux de cholestérol • Crise sclérodermique	• Néphroangiosclérose bénigne • Néphropathies ischémiques • Sclérodermie

GNA = glomérulonéphrite aiguë, GNRP = glomérulonéphrite rapidement progressive, LGM = lésion glomérulaire minime, HSF = hyalinose segmentaire et focale, GEM = glomérulonéphrite extramembraneuse, GNMP = glomérulonéphrite membrano-proliférative, PAN = périartérite noueuse.

NÉPHROPATHIES INTERSTITIELLES

Les néphropathies glomérulaires, la nécrose tubulaire aiguë et les néphropathies vasculaires sont traitées dans les chapitres correspondants. Seules sont abordées ici les néphropathies interstitielles aiguës et chroniques.

A. Néphropathies interstitielles aiguës

Définition : atteinte prédominante de l'**interstitium** avec un œdème interstitiel et surtout une **infiltration cellulaire** interstitielle (leucocytes) ± associée à de la nécrose tubulaire.

Sémiologie : **IRA organique** ; le plus souvent à diurèse conservée, parfois anurique. IR plus progressive que NTA. ± protéinurie (tubulaire) < 1 g/L ; ± leucocyturie ; ± hématurie (parfois macroscopique) ± éosinophilurie dans les causes médicamenteuses. **Signes associés à la cause de la NIA +++**.

Évolution : le pronostic rénal est plus réservé que les NTA avec **risque d'IRC**. Le pronostic dépend du retard diagnostic et des possibilités de traitement.

Causes

1) Causes infectieuses :
   - bactériennes :
     - pyélonéphrite aiguë (IRA seulement sur rein unique ou bilatérale),
     - leptospirose,
   - virales :
     - néphropathies hémorragiques à Hantavirus.
2) Causes médicamenteuses immuno-allergiques :
   - bêtalactamines, AINS, sulfamide, allopurinol, thiazide...
3) Causes dysimmunitaires :
   - sarcoïdose (granulomes),
   - syndrome de Sjögren,
   - NITU syndrome (uvéite + NIA).
4) Hémopathies malignes :
   - infiltration du parenchyme rénal par les cellules malignes (leucémie, lymphome).
5) Causes toxiques :
   - néphropathie aux herbes chinoises,
   - champignons : cortinaires.

B. Néphropathies tubulo-interstitielles chroniques

Définition : atteinte de l'interstitium avec **fibrose interstitielle** et atrophie tubulaire, ± associée à une infiltration cellulaire interstitielle (leucocytes).

Sémiologie : **IRC, lentement progressive**. ± protéinurie (tubulaire) < 1 g/L ; ± leucocyturie ; hématurie le plus souvent absente. Sur le plan clinique, les NIC sont le plus souvent silencieuses, sans signes associés. Intérêt de l'imagerie rénale pour le diagnostic +++.

Évolution : IRC lentement progressive.

Causes

1) Causes infectieuses : pyélonéphrite chronique :
   - lithiase infectieuse,
   - infection urinaire chronique associée à une anomalie anatomique des voies urinaires,
   - tuberculose rénale.
2) Causes urologiques :
   - néphropathie du reflux vésico-urétéral,
   - obstacle chronique : lithiase, adénome ou cancer de la prostate, tumeur vésicale (ou du petit bassin), fibrose rétropéritonéale.
3) Causes métaboliques :
   - néphrocalcinose : acidose tubulaire distale, hyperparathyroïdie primaire, hypercalciurie, hyperoxalurie primaire...,
   - hypokaliémie chronique.

4) Causes toxiques :
- médicaments : *Lithium, ciclosporine A*, néphropathie aux analgésiques (*phénacétine et/ou aspirine* > 2 kg),
- intoxication chronique par le plomb ou le cadmium,
- néphropathie aux herbes chinoises (*acide aristocholique*),
- néphropathie endémique des Balkans (*mycotoxine*).

5) Causes dysimmunitaires : sarcoïdose, Sjögren.

6) Causes hématologiques : tubulopathie myélomateuse, drépansytose.

7) Causes héréditaires :
- polykystose rénale autosomique dominante,
- polykystose rénale autosomique récessive,
- néphronophtise,
- maladie kystique de la médullaire.